

Moenocinol als Syntheseziel

Reaktionsverhalten cyclischer β -Ketotosylate Synthese einer isoprenoiden C₅-Einheit

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie

an der Ruhr-Universität Bochum

von

UWE HEINZ

aus Bremen

Bochum 1987



Heinz, Uwe

Moenocinol als Synthesziel : Reaktionsverhalten cyclischer β -Ketotosylate; Synthese einer isoprenoiden C_5 -Einheit.

1987. 156 S. : graph. Darst.

Bochum, Univ., Fak. f. Chemie, Diss. 1987

Moenocinol als Syntheseziel

Reaktionsverhalten cyclischer β -Ketotosylate Synthese einer isoprenoiden C₅-Einheit

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie

an der Ruhr-Universität Bochum

von

UWE HEINZ

aus Bremen

Bochum 1987

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1985 bis März 1987 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P. Welzel an der Fakultät für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. P. Welzel für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung und die stete Bereitschaft zur Diskussion.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Grundlagen	2
2.1.	Mathematische Grundlagen	2
2.2.	Physikalische Grundlagen	3
3.	Experimenteller Aufbau	4
3.1.	Einleitung	4
3.2.	Grundlagen	5
3.3.	Experimenteller Aufbau	6
3.4.	Ergebnisse	7
3.5.	Diskussion	8
3.6.	Fazit	9
3.7.	Literaturverzeichnis	10
3.8.	Anhang	11
3.9.	Bibliographie	12
3.10.	Index	13
3.11.	Formelverzeichnis	14
3.12.	Abbildungsverzeichnis	15
3.13.	Tabellenverzeichnis	16
3.14.	Formelverzeichnis	17
3.15.	Abbildungsverzeichnis	18
3.16.	Tabellenverzeichnis	19
3.17.	Formelverzeichnis	20
3.18.	Abbildungsverzeichnis	21
3.19.	Tabellenverzeichnis	22
3.20.	Formelverzeichnis	23
3.21.	Abbildungsverzeichnis	24
3.22.	Tabellenverzeichnis	25
3.23.	Formelverzeichnis	26
3.24.	Abbildungsverzeichnis	27
3.25.	Tabellenverzeichnis	28
3.26.	Formelverzeichnis	29
3.27.	Abbildungsverzeichnis	30
3.28.	Tabellenverzeichnis	31
3.29.	Formelverzeichnis	32
3.30.	Abbildungsverzeichnis	33
3.31.	Tabellenverzeichnis	34
3.32.	Formelverzeichnis	35
3.33.	Abbildungsverzeichnis	36
3.34.	Tabellenverzeichnis	37
3.35.	Formelverzeichnis	38
3.36.	Abbildungsverzeichnis	39
3.37.	Tabellenverzeichnis	40
3.38.	Formelverzeichnis	41
3.39.	Abbildungsverzeichnis	42
3.40.	Tabellenverzeichnis	43
3.41.	Formelverzeichnis	44
3.42.	Abbildungsverzeichnis	45
3.43.	Tabellenverzeichnis	46
3.44.	Formelverzeichnis	47
3.45.	Abbildungsverzeichnis	48
3.46.	Tabellenverzeichnis	49
3.47.	Formelverzeichnis	50
3.48.	Abbildungsverzeichnis	51
3.49.	Tabellenverzeichnis	52
3.50.	Formelverzeichnis	53
3.51.	Abbildungsverzeichnis	54
3.52.	Tabellenverzeichnis	55
3.53.	Formelverzeichnis	56
3.54.	Abbildungsverzeichnis	57
3.55.	Tabellenverzeichnis	58
3.56.	Formelverzeichnis	59
3.57.	Abbildungsverzeichnis	60
3.58.	Tabellenverzeichnis	61
3.59.	Formelverzeichnis	62
3.60.	Abbildungsverzeichnis	63
3.61.	Tabellenverzeichnis	64
3.62.	Formelverzeichnis	65
3.63.	Abbildungsverzeichnis	66
3.64.	Tabellenverzeichnis	67
3.65.	Formelverzeichnis	68
3.66.	Abbildungsverzeichnis	69
3.67.	Tabellenverzeichnis	70
3.68.	Formelverzeichnis	71
3.69.	Abbildungsverzeichnis	72
3.70.	Tabellenverzeichnis	73
3.71.	Formelverzeichnis	74
3.72.	Abbildungsverzeichnis	75
3.73.	Tabellenverzeichnis	76
3.74.	Formelverzeichnis	77
3.75.	Abbildungsverzeichnis	78
3.76.	Tabellenverzeichnis	79
3.77.	Formelverzeichnis	80
3.78.	Abbildungsverzeichnis	81
3.79.	Tabellenverzeichnis	82
3.80.	Formelverzeichnis	83
3.81.	Abbildungsverzeichnis	84
3.82.	Tabellenverzeichnis	85
3.83.	Formelverzeichnis	86
3.84.	Abbildungsverzeichnis	87
3.85.	Tabellenverzeichnis	88
3.86.	Formelverzeichnis	89
3.87.	Abbildungsverzeichnis	90
3.88.	Tabellenverzeichnis	91
3.89.	Formelverzeichnis	92
3.90.	Abbildungsverzeichnis	93
3.91.	Tabellenverzeichnis	94
3.92.	Formelverzeichnis	95
3.93.	Abbildungsverzeichnis	96
3.94.	Tabellenverzeichnis	97
3.95.	Formelverzeichnis	98
3.96.	Abbildungsverzeichnis	99
3.97.	Tabellenverzeichnis	100
3.98.	Formelverzeichnis	101
3.99.	Abbildungsverzeichnis	102
3.100.	Tabellenverzeichnis	103

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

1.1.	Moenomycin A	1
1.2.	Moenocinol	3
1.3.	Moenocinolsynthesen	4
1.4.	Biosynthetisch orientierte Moenocinolsynthese	8

2. Fragmentierungsverhalten von cyclischen β -Ketoestern

2.1.	Problemstellung	14
2.2.	Fragmentierung der β -Ketotosylate 36, 32 und 37	16
2.2.1.	Synthese der Modellverbindungen	16
2.2.2.	Fragmentierung der β -Ketotosylate 36, 32 und 37	18
2.3.	Vergleich der kinetischen Aciditäten und CO-Aktivitäten einiger cyclischer Ketone	23
2.3.1.	Wahl der Modellverbindungen	24
2.3.2.	Synthese der Modellverbindungen	24
2.3.3.	Natriumborhydridreduktion der Ketone 63 und 65-69	28
2.3.4.	Silylenoletherbildung der Ketone 63 und 65-69	29
2.3.5.	Ergebnisse der Natriumborhydridreduktion und der Silylenoletherbildung	30
2.3.6.	Isotopenaustauschexperimente	33
2.4.	Kraftfeldrechnungen	36

3.	Oxidative Fragmentierung	
3.1.	Grundidee	40
3.2.	Die oxidative Fragmentierung	41
3.3.	Fragmentierung einer Modellverbindung	42
4.	Darstellung einer isoprenoiden C ₅ -Einheit	
4.1.	Problemstellung	45
4.2.	C ₅ -Einheit durch Cupratsubstitution	46
4.3.	Funktionalisierung von Isopren	49
4.4.	Öffnung von Vinyloxiranen	53
4.5.	Stereoselektive Generierung von Enolphosphaten	57
5.	¹³ C-Spektrum des Moenocinol	61
6.	Zusammenfassung	67
7.	Experimenteller Teil	70
8.	Literaturverzeichnis	149

1. Einführung

1.1. Moenomycin A

1965 wurde von Wallhäuser et al. Moenomycin A als Hauptbestandteil des Flavomycin-Komplexes, einem Stoffwechselprodukt verschiedener *Streptomyces*-Arten (*S. bambergensis*, *S. ghanaensis*) beschrieben.¹ Der Komplex enthält daneben noch mehrere, strukturell sehr ähnliche Verbindungen.² Die Strukturaufklärung von Moenomycin A (1, Abb. 1) gelang endgültig

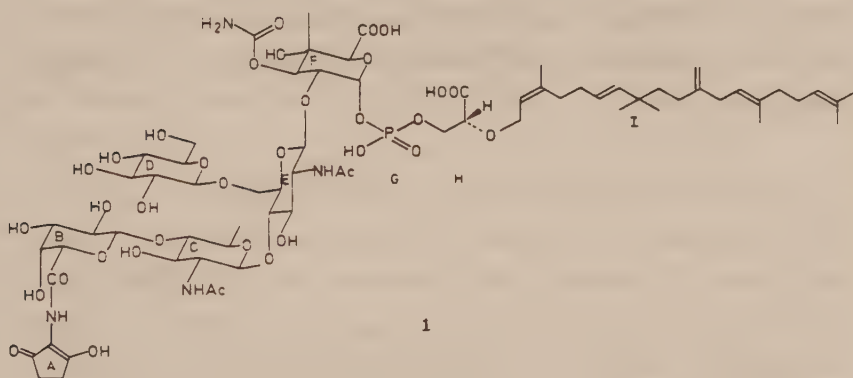


Abb. 1

erst 1981 durch die spektroskopische Identifizierung von Partial- und Totalhydrolysaten.³ Danach ist Moenomycin A der erste Vertreter einer neuen Gruppe von Antibiotika, der Phosphoglycolipid-Antibiotika.

Moenomycin A zeigt in vivo bereits bei sehr geringen Konzentrationen ($\approx 0,2 \mu\text{g/ml}$) eine bakteriostatische Wirkung gegen gram-positive Bakterien. Gram-negative Bakterien werden erst bei erheblich höheren Konzentrationen (etwa 100-fach) gehemmt, während Pilze, Hefen und Viren in ihrem Wachstum überhaupt nicht gehemmt werden. Bei oraler Applikation wird Moenomycin A aufgrund seiner amphipatischen Natur und dadurch bedingten starken Neigung zur Bildung von Micellen nicht resorbiert.⁴ I.v. oder i.p. appliziert zeigt Moenomycin A eine biologische Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen. Aus diesen Gründen scheidet eine Anwendung in der Humanmedizin aus. Jedoch wird der Flavomycin-Komplex als Futtermittelzusatz in der Tierzucht verwendet. Der hier beobachtete wachstumsfördernde Effekt wird auf eine Verminderung der Infektion von Zellen mit Plasmiden zurückgeführt.⁵

Die Wirkung von Moenomycin A beruht auf einem Eingriff in die Biosynthese der Zellwand. Van Heijenoort konnte zeigen, daß Moenomycin selektiv eine Transglycolase des Transglycosidierungsschrittes (dies ist der vorletzte Schritt der Zellwandbiosynthese) inhibiert.^{6,7} Durch Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung konnte gezeigt werden, daß Totalhydrierung des Lipidteils I die Wirksamkeit nicht beeinflußt. Das Fehlen des Lipidteils führt jedoch zu einem völligen Verlust der wachstumshemmenden Wirkung. Wahrscheinlich hat der Lipidteil die Funktion, das Molekül in der lipophilen Zellwand zu verankern. Als biologisch aktive Minimalstruktur wurde die Verbindung 2 (Abb. 2) erkannt, die durch sukzessiven Abbau von Moenomycin A erhalten wurde.

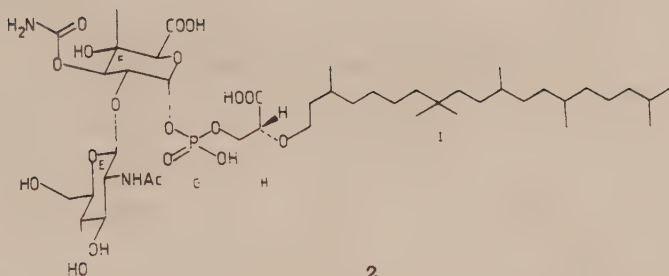
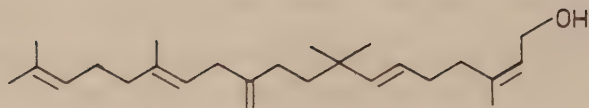


Abb. 2

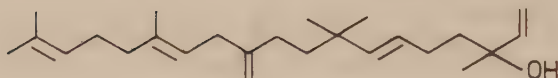
Veresterung der beiden Säurefunktionen in 2 oder Verlust der Carbamoylgruppe in Einheit F vermindern die Wirksamkeit drastisch.^{8,9} Ob auch die Acetamidogruppe in Einheit E für die Wirksamkeit essentiell ist, bedarf noch einer näheren Untersuchung.

1.2. Moenocinol

Saure Hydrolyse des Moenomycin A führt zur Spaltung der Allyletherbindung zwischem dem Lipidteil (Einheit I) und dem C-2 der Glycerinsäure (Einheit H). Durch Abreaktion des dabei gebildeten Allylkations werden Moenocinol (3), Iso-moenocinol (4) und die beiden geometrischen Isomeren des Moenocen (5, Abb. 3) gebildet.^{10,11}



3



4



5

Abb. 3

1.3. Moenocinolsynthesen

Die ungewöhnliche Struktur des Moenocinol hat zu einer Reihe von Synthesen angeregt. Den meisten dieser Synthesen ist die Zerlegung des Moleküls in die drei Bausteine A, B und C gemeinsam (Abb. 4).¹²⁻¹⁶

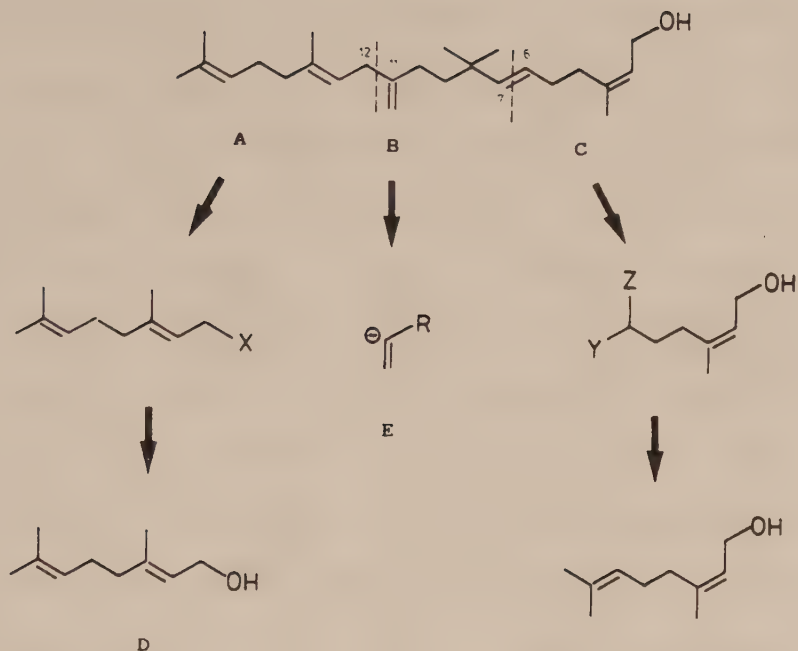


Abb. 4

Als Quelle für Baustein A wurde in allen Fällen Geraniol (D) verwandt, das in sein Halogenid übergeführt wird. Für das Synthon E sind verschiedene Syntheseäquivalente erprobt worden (Abb. 5).

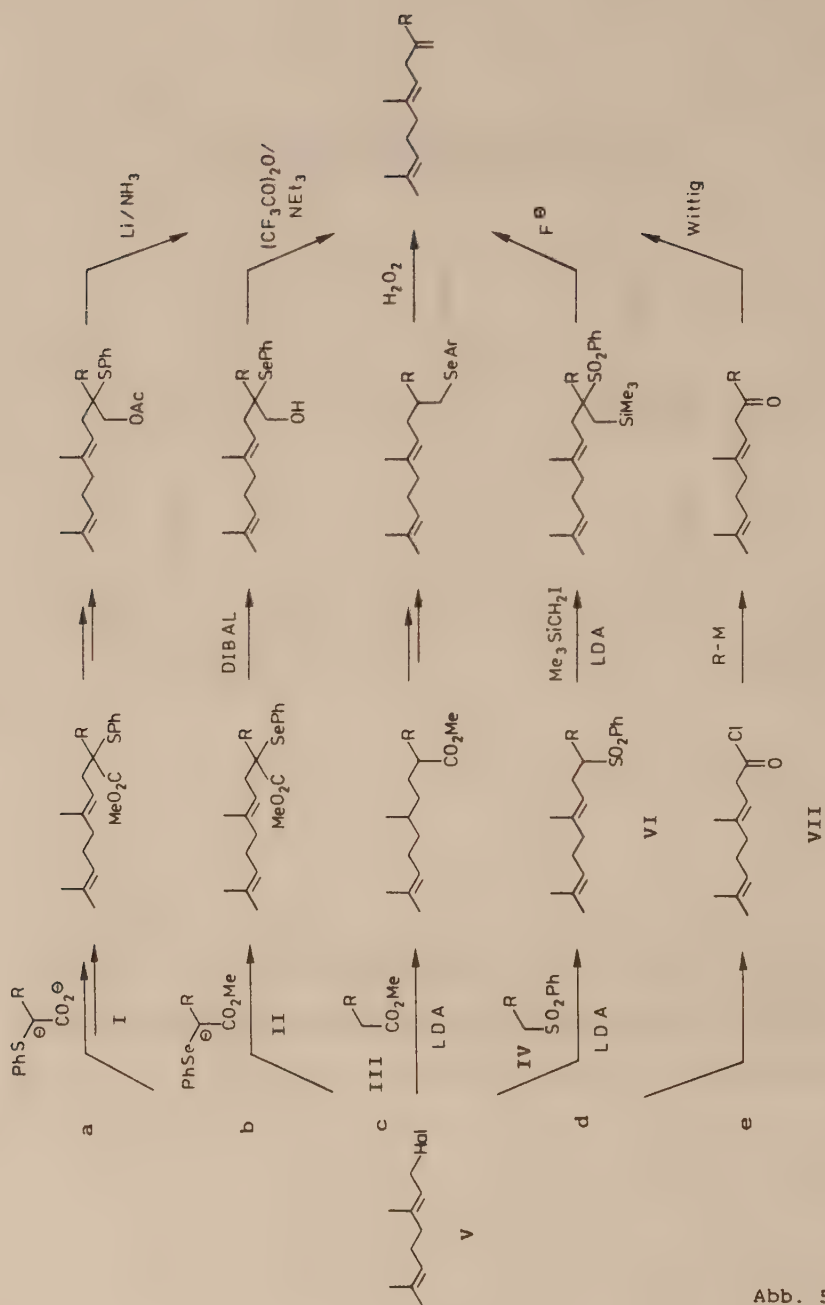


Abb. 5

Coates et al. benutzten das aus einer α -Phenylthiocarbonsäure hergestellte Dianion I (vgl. a).¹⁴ Nach Verknüpfen der Bausteine, Reduktion der Säurefunktion und Überführen ins Acetat wurde durch reduktive Eliminierung die Δ^{11} -Doppelbindung eingeführt. Schmidt et al. verwendeten das Anion eines α -Phenylselenocarbonsäureesters (II); nach Alkylierung und Reduktion wurde eliminiert (vgl. b).¹⁵ Ein einfaches Carbonsäure-esterenolat (III) wurde von Grieco et al. eingesetzt.¹² Die fehlende Δ^{11} -Doppelbindung wurde durch eine Selenoxideliminierung erzeugt (vgl. c). Das Sulfon IV verknüpfte Kocienski mit V zu VI.¹³ Das fehlende C-22 des Moenocinol wurde in einer zweiten Alkylierung mit Trimethylsilyliodmethan eingeführt. Durch eine fluoridinduzierte Eliminierung wurde dann die Δ^{11} -Doppelbindung erzeugt (vgl. d). Tschesche et al. dagegen verlängerten das Geraniol um ein Kohlenstoff zum Homogeranylsäurechlorid (VII), das dann mit einer cadmiumorganischen Verbindung verknüpft wurde.¹⁶ Die C-22-Methylengruppe wurde, wie auch die übrigen Doppelbindungen, durch eine Wittigreaktion eingeführt (vgl. e). Die meisten Autoren verwendeten als Quelle für die Z-substituierte C-2-Doppelbindung Nerol (Abb. 6). Lediglich Schmidt et al. erzeugten sie durch die stereoselektive Bildung des Enolphosphates VIII aus einem Acetoacetatderivat (IX, Abb. 7). Tschesche et al. führten diese, wie schon erwähnt, durch eine Wittigreaktion ein.

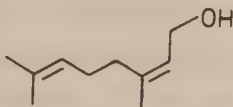


Abb. 6

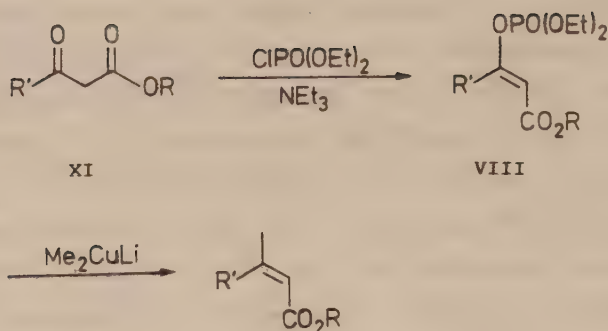


Abb. 7

1.4. Biosynthetisch orientierte Moenocinolsynthese

Die 1983 von *Welzel* und *Böttger* vorgestellte Synthese unterscheidet sich von den bisher diskutierten Synthesen grundlegend.¹⁷ Schneidet man das Molekül nicht zwischen C-6 und C-7, sondern zwischen C-4 und C-5 und zwischen C-11 und C-12, so erhält man drei Untereinheiten A, B und C, von denen die Einheiten A und C der Isoprenregel gehorchen (Abb. 8). Lediglich Teil B gehorcht dieser Regel augenscheinlich nicht. Verbindet man jedoch die Schnittstellen des C₁₀-Teiles im retrosynthetischen Sinn, so gelangt man zu einem isoprenoiden Gerüst der Struktur 6, welches aus den Naturstoffen Thujasäure (7) und Karahanaenon (8) bekannt ist. Die Bildung von 6 kann durch anti-Markownikow-Cyclisierung von Geranylpyrophosphat erklärt werden (9).

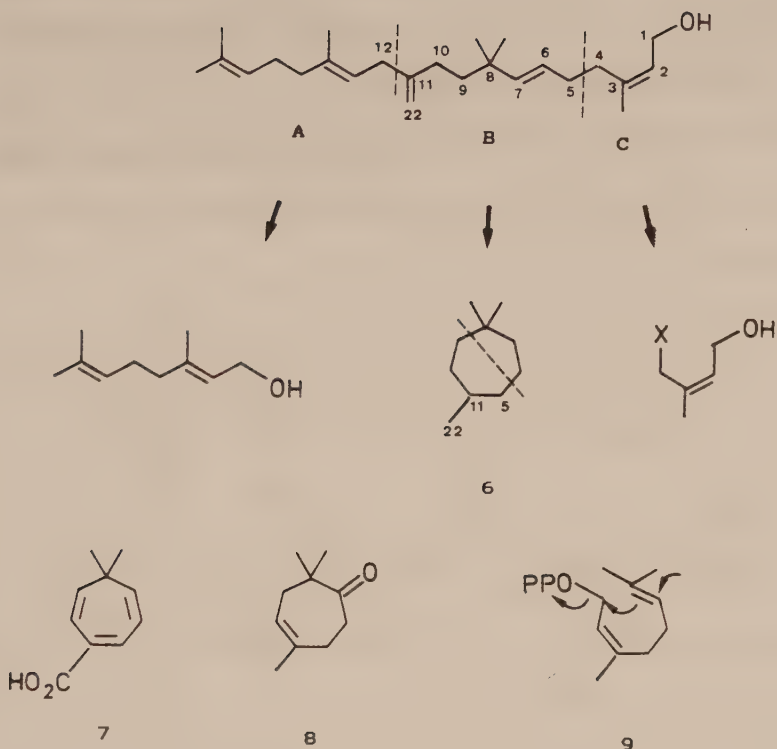


Abb. 8

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde ein biogenetisch orientierter Syntheseplan entwickelt (Abb. 9). Der β -Ketoester 10, der als Äquivalent für 6 dient, sollte zunächst mit Geranylchlorid zu 11 alkyliert und dieser anschließend in das Tosylat 12 übergeführt werden. 12 sollte im Sinne einer Grob-Fragmentierung zu 13 geöffnet werden, wie sie von 5-Ring-

Ketotosylaten bekannt ist.^{18,23} Durch dies Verfahren würde nicht nur der Cycloheptanring geöffnet, sondern gleichzeitig die C-22 Methylengruppe eingeführt. Nach Umwandlung des Esters 13 in das Allylhalogenid 14 sollte dieses mit dem von Moiseenkova *et al.*¹⁹ vorgestellten C₅-Äquivalent 15 alkyliert werden. Reduktive Abspaltung des Sulfonylrestes würde dann Moenocinol (3) ergeben.

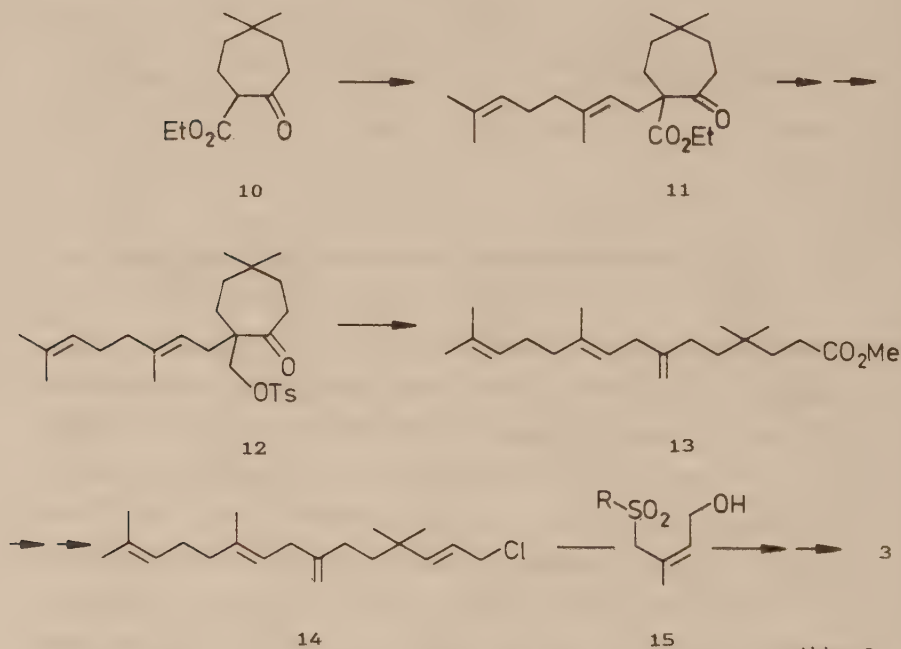


Abb. 9

Die tatsächlich durchgeführte Synthese verlief jedoch nicht in der gewünschten Weise. Das β -Ketotosylat 12 lieferte bei Behandlung mit Natriummethanolat in Methanol nicht den fragmentierten Ester 13, sondern die Produkte 18-20. Die Bildung von 18 und 19 kann durch C- bzw. O-Alkylierung des Anions 16

erklärt werden. Für die Bildung von 20 wird eine homo-Favorskii-Umlagerung diskutiert, wie sie in 16 und 17 angedeutet ist (Abb. 10). Das Entstehen der bicyclischen Ketone 21 und 22 bei der Solvolyse von Enolethern des Typs 23 steht mit diesen Überlegungen im Einklang (Abb. 11).^{20,21}

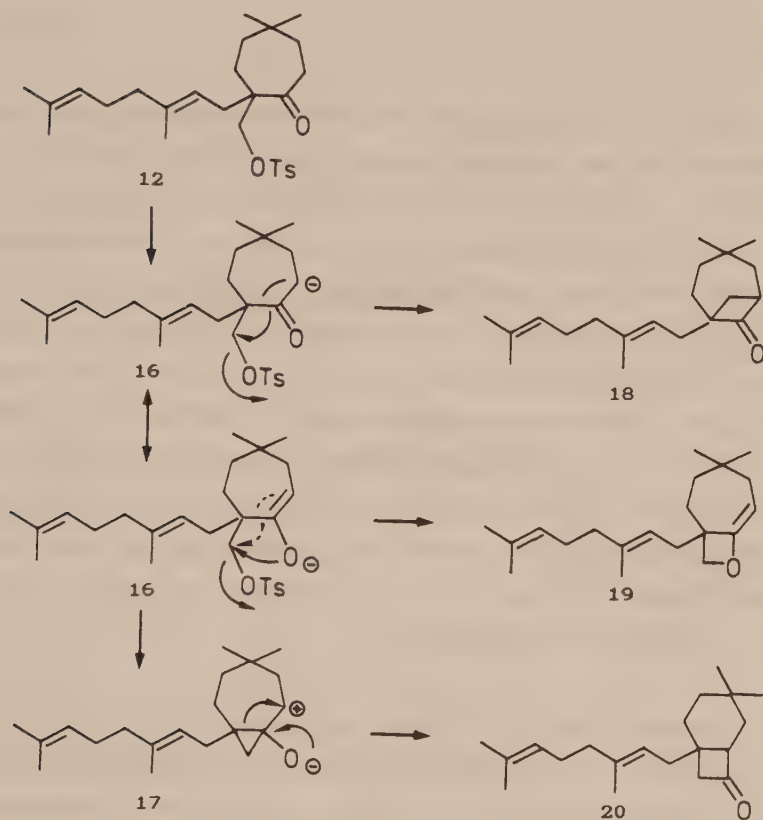


Abb. 10

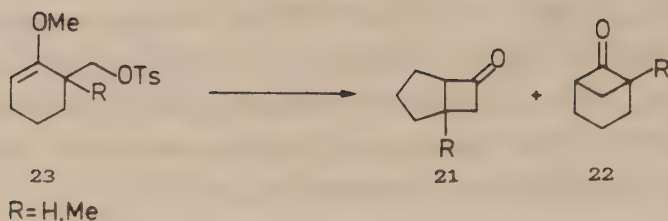
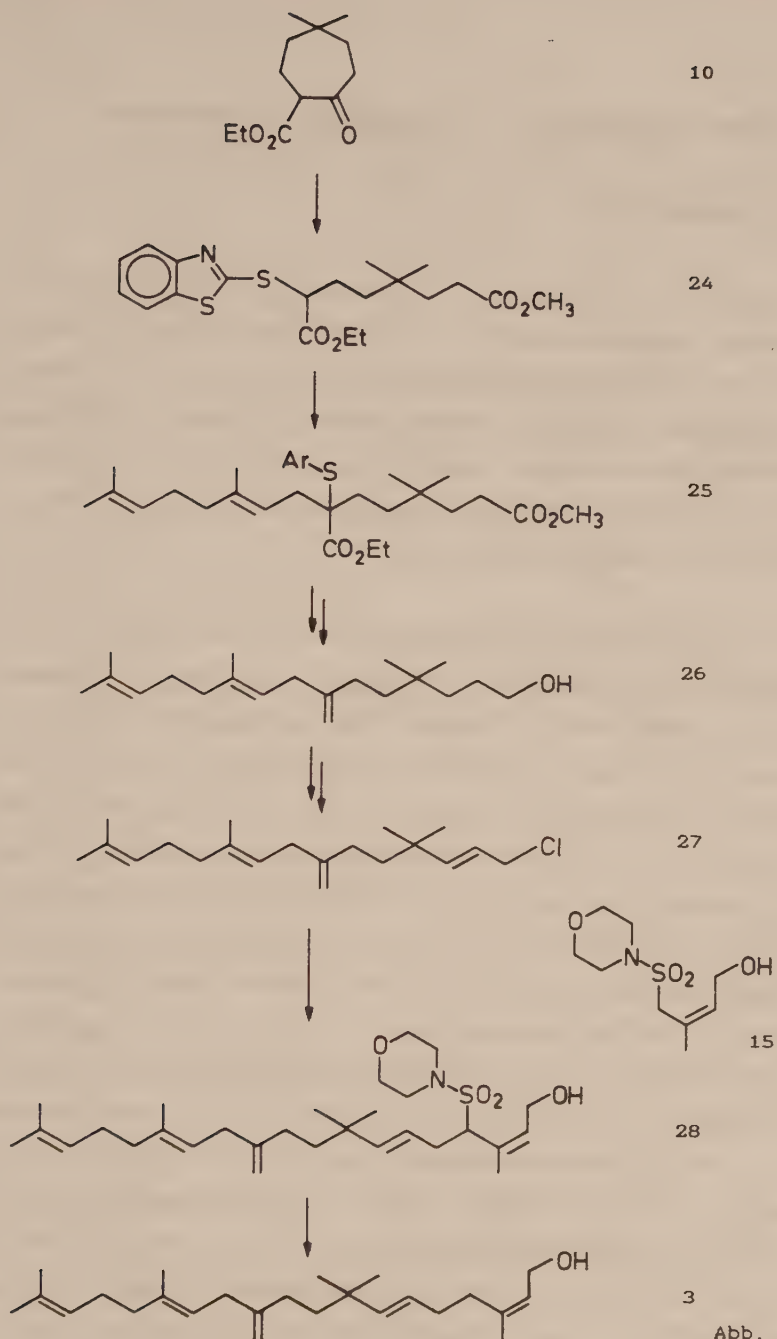


Abb. 11

Wegen des Scheiterns der Fragmentierungsreaktion mußte der ursprüngliche Weg verlassen werden. Statt dessen wurde der β -Ketoester 10 nach Torii²² mit 2-(Morpholinothio-)benzothiazol in Methanol zu 24 gespalten. Alkylierung mit Geranylchlorid führte zu 25. Nach Reduktion der Estergruppen zum Alkohol und deren Acetylierung gelang die reduktive Eliminierung von Arylthio- und Acetatgruppe zu 26. Nach Einführung der Δ^6 -Doppelbindung durch Selenoxid-syn-Eliminierung und Überführen des dabei erhaltenen α, β -ungesättigten Esters in das Allylchlorid 27, konnte dieses mit 15 alkyliert werden. Reduktive Abspaltung der Sulfonamidgruppe in 28 führte dann zu Moenocinol (3) (Abb. 12). Dabei zeigte sich jedoch, daß die Darstellung von 15 stufenreich und sehr zeitaufwendig ist.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte versucht werden, ein tieferes Verständnis der Grobfragmentierung und deren Abhängigkeit von der Ringgröße zu erhalten. Außerdem sollte ein verbesserter Zugang zu 15 oder einer zu 15 äquivalenten Verbindung aufgezeigt werden.



2. Fragmentierungsverhalten von cyclischen β -Ketoestern

2.1. Problemstellung

Wie bereits in Kapitel 1. dargestellt, führte die Behandlung des β -Ketotosylates 12 mit Natriummethanolat in Methanol nicht zu dem gewünschten Fragmentierungsprodukt, sondern zu Produkten, die durch intramolekulare Alkylierungsreaktionen des Enolations 16 erklärt werden können (Abb. 10). Zum Problem der Fragmentierung cyclischer β -Ketotosylate ist in der Literatur folgendes bekannt (Tabelle 1):

Der Arbeitskreis um *Eschenmoser* fand bei der Reaktion des Mesylates 29 mit wässriger Natronlauge ausschließlich Fragmentierungsprodukt (82 %).²³ Ähnlich war das Ergebnis bei der von *Welzel* und *Böttger* als Vergleich untersuchten Verbindung 30, jedoch führten sie die Reaktion mit Natriummethanolat in Methanol aus.¹⁷ Die Arbeitsgruppe um *Nerdel* und *Marschall*, die auf diesem Gebiet sehr viele Untersuchungen durchgeführt hat, fand bei der Reaktion von 31 in wässriger Natronlauge neben dem Fragmentierungsprodukt auch 6 % des direkten C-Alkylierungsproduktes.²⁴ 6-Ring- β -Ketotosylate wie 32-34 zeigen in wässriger Natronlauge ein anderes Reaktionsverhalten. Die Produkte der C-Alkylierung sind hier die Hauptprodukte, die Fragmentierung tritt nur in untergeordnetem Maß auf (1-5 %).²⁵ Hier ist zu beachten, daß eine Variation des Substitutionsmusters einen Einfluß auf die Produktverteilung hat. Bei der Reaktion des 7-Ring- β -Ketotosylates 12 mit Natriummethanolat in Methanol wurde (vgl. Kapitel 1) kein Fragmentierungsprodukt gefunden, sondern

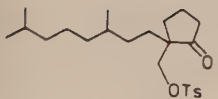
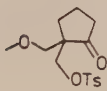
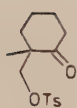
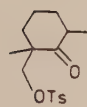
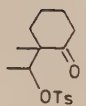
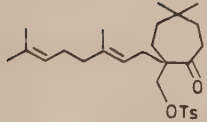
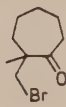
	Nr.	Nucleophil	Fragmen- tierung %	Alkylierung Typ			Literatur
				18 %	20 %	19 %	
	29	HO^-	82	-	-	-	23
	30	CH_3O^-	61	-	-	-	17
	31	HO^-	43	6	-	-	24
	32	HO^-	5	35	42	-	25
	33	HO^-	1	35	55	-	25
	34	HO^-	3	89	-	-	25
	12	CH_3O^-	-	20	19	35	17
	35	HO^-	-	22	-	-	26

Tabelle 1

nur Produkte der C- und O-Alkylierung (18-20) wurden identifiziert.¹⁷ Julia und Guermy fanden bei der Reaktion des β -Bromketons 35 in wässriger Kalilauge ebenfalls nur das direkte C-Alkylierungsprodukt.²⁶

Da die in der Literatur bekannten Systeme sich hinsichtlich Substitutionsmuster und Reaktionsbedingungen unterscheiden, ist ein direkter Vergleich im Hinblick auf den Einfluß der Ringgröße nicht uneingeschränkt möglich. Es sollten deshalb noch einmal die einfachsten Systeme unter identischen Bedingungen untersucht werden. Dazu wurden die β -Ketotosylate 36, 32 und 37 ausgewählt (Abb. 13).

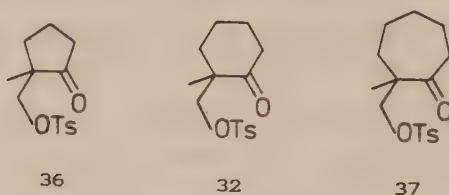


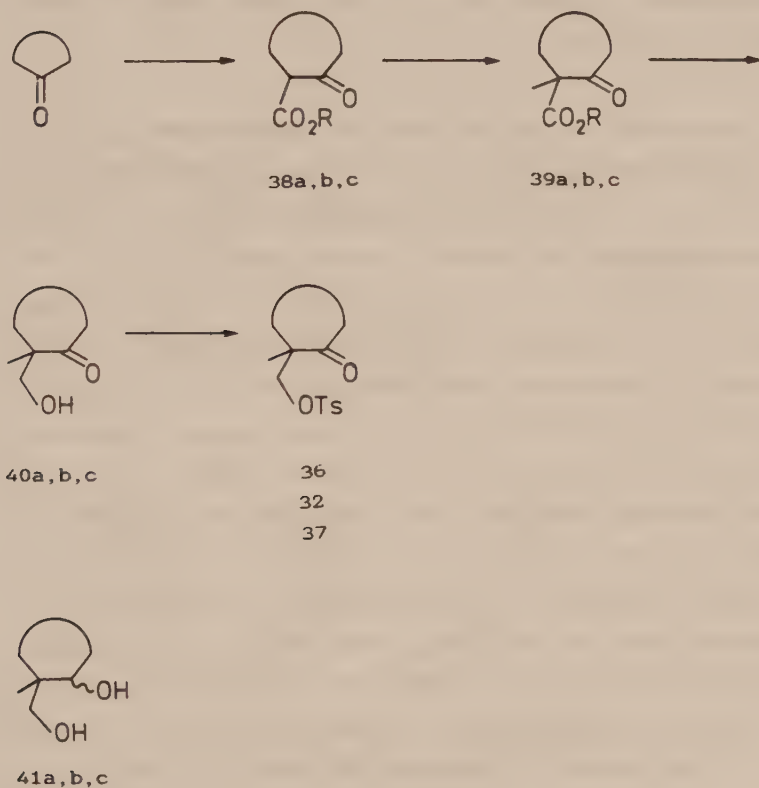
Abb. 13

2.2. Fragmentierung der β -Ketotosylate 36, 32 und 37^{27,28}

2.2.1. Synthese der Modellverbindungen

Die Tosylate 36, 32 und 37 wurden ausgehend von den β -Ketoestern 38 dargestellt. 38 wurde zunächst an dem zu beiden CO-Gruppen benachbarten Kohlenstoff methyliert.²⁹ Das so erhaltene 39 wurde mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Dabei wurde die Ketofunktion intermediär als Enolat geschützt.³⁰ Zur Ver-

hinderung einer Reduktion der Ketogruppe zu dem Diol 41 während der wässrigen Aufarbeitung erwies sich bei größeren Ansätzen eine Zerstörung von überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid mit Ammoniak als vorteilhaft, da das Enolat von der schwachen Base Ammoniak nicht protoniert wird.³¹ Anschließende Tosylierung der Alkoholfunktion in 40 führte zu den Tosylaten 36, 32 und 37.³² Der 7-Ring- β -Ketoester 38c konnte durch Ringerweiterung von Cyclohexanon mit Ethyldiazoacetat erhalten werden (Abb. 14).³³



a : 5-Ring
b : 6-Ring
c : 7-Ring

Abb. 14

2.2.2. Fragmentierung der 8-Ketotosylate 36, 32 und 37

Die drei 8-Ketotosylate 36, 32 und 37 wurden bei 90 °C mit Natriummethanolat/Methanol umgesetzt. Um völlig identische Bedingungen zu haben, wurde auch auf gleiche Konzentrationen geachtet. Die Produktverteilung wurde zunächst gaschromatographisch bestimmt, die einzelnen Produkte wurden dann durch eine Kombination von Flüssigchromatographie und präparativer Gaschromatographie isoliert und vor allem anhand ihrer ^1H -NMR-Spektren charakterisiert.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 zusammengefaßt. Es zeigt sich, daß der 5-Ring zwar wie erwartet überwiegend fragmentiert (zu 42, 63 %), aber auch in erheblichem Maß (18 %) das C-Alkylierungsprodukt 43 liefert. Daneben zeigt sich noch ein weiteres Produkt (44, 10 %), das auf einem anderen Reaktionsweg entsteht. Die Ergebnisse im 6-Ring Fall stimmen mit den von *Nerdel et al.* gefundenen Ergebnissen überein, d.h. es wurden die C-Alkylierungsprodukte 46 und 47 neben Spuren Fragmentierungsprodukt 45 gefunden.²⁵ Im 7-Ring-Fall zeigt sich eine gewisse Änderung gegenüber den bisherigen Ergebnissen bei anderem Substitutionsmuster.¹⁷ Die Fragmentierung bleibt auch hier aus, stattdessen treten die Produkte der direkten C-Alkylierung (49) und der O-Alkylierung (50) auf. Das umgelagerte C-Alkylierungsprodukt wurde nicht beobachtet. Dafür traten zwei weitere Produkte auf, wobei das eine (52) einer direkten Substitution der Tosylatgruppe entspricht, das andere (51) einer Retro-Aldol-Reaktion.

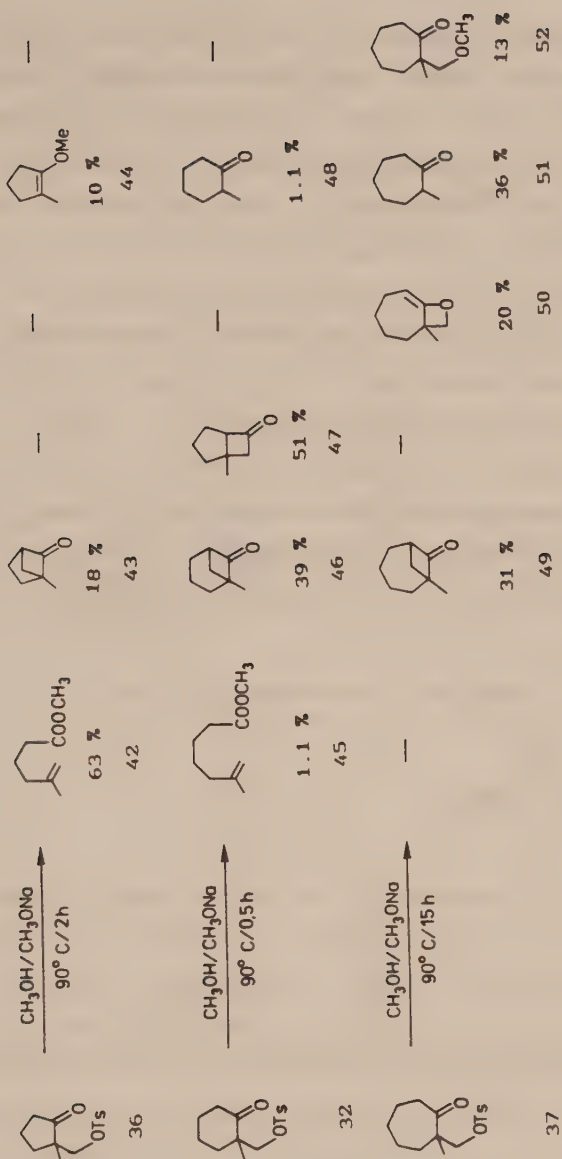


Abb. 15

Auf die Charakterisierung von 43 soll an dieser Stelle etwas näher eingegangen werden. 1962 veröffentlichten Wiberg et al. das ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von Bicyclo-[2.1.1]-hexan-5-on (53), dem, im Vergleich zu 43, nur die angulare Methylgruppe fehlt (Abb.16).³⁴ Wiberg et al. geben für 6-H eine chemische Verschiebung von $\delta = 1.28$ und für 6'-H von $\delta = 1.72$ an. $J_{6,6'}$ wurde anhand der Aufspaltung des 6-H-Signals zu 7.2 Hz bestimmt. Diese Interpretation stimmt mit den Befunden bei 43 (400 MHz) nicht überein (Abb. 17), bei dem 6-H und 6-H' einen nicht aufgelösten Multipllett-komplex bei $\delta = 1.38\text{--}1.47$ geben. Neben der erwarteten Kopplung mit dem Brückenkopfproton an C-4 ist im COSY-Spektrum noch eine Kopplung mit je einem Proton an C-2 und C-4 erkennbar ("W-Kopplung"). Die hier getroffenen Zuordnungen wurden durch ein HC-Korrelationsspektrum bestätigt.

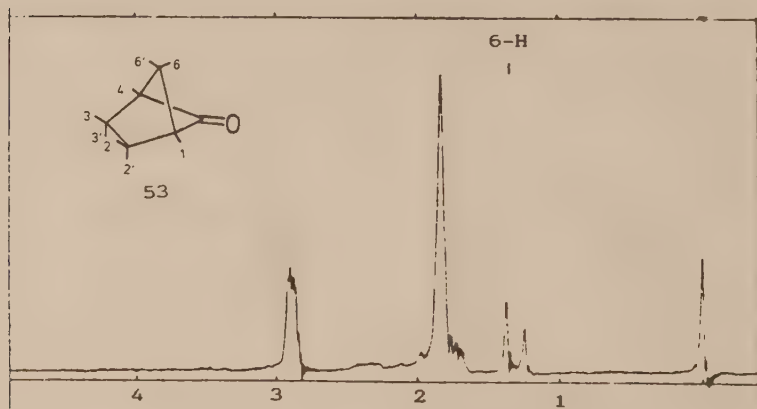


Abb. 16

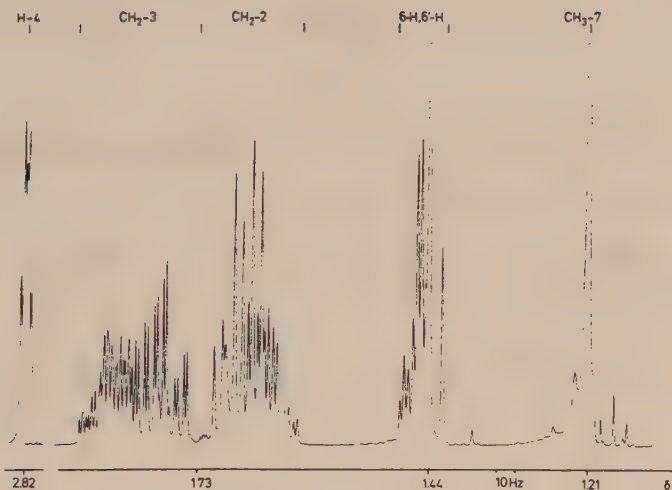
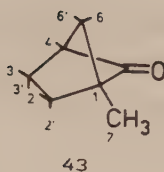


Abb. 17

Wie sind die Ergebnisse bei der Fragmentierungsreaktion zu verstehen? Hierzu bedarf es zunächst einiger Überlegungen zum Reaktionsverlauf. Der einleitende Schritt der Fragmentierungsreaktion ist ein nucleophiler Angriff der Base auf den Carbonylkohlenstoff. Das so gebildete Anion 54 kann dann, nach Einnahme der in 55 gezeigten Konformation, zu 56 fragmentieren. Der einleitende Schritt der Alkylierungsreaktionen dagegen ist die Abstraktion des zur Carbonylgruppe α -ständigen Protons. Das so gebildete Anion 57 kann dann zu den Produkten 58 und 59

reagieren, wobei die Übergangszustände 60 und 61 durchlaufen werden (Abb 18). (Auf die Diskussion des umgelagerten Produktes 47 wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet).

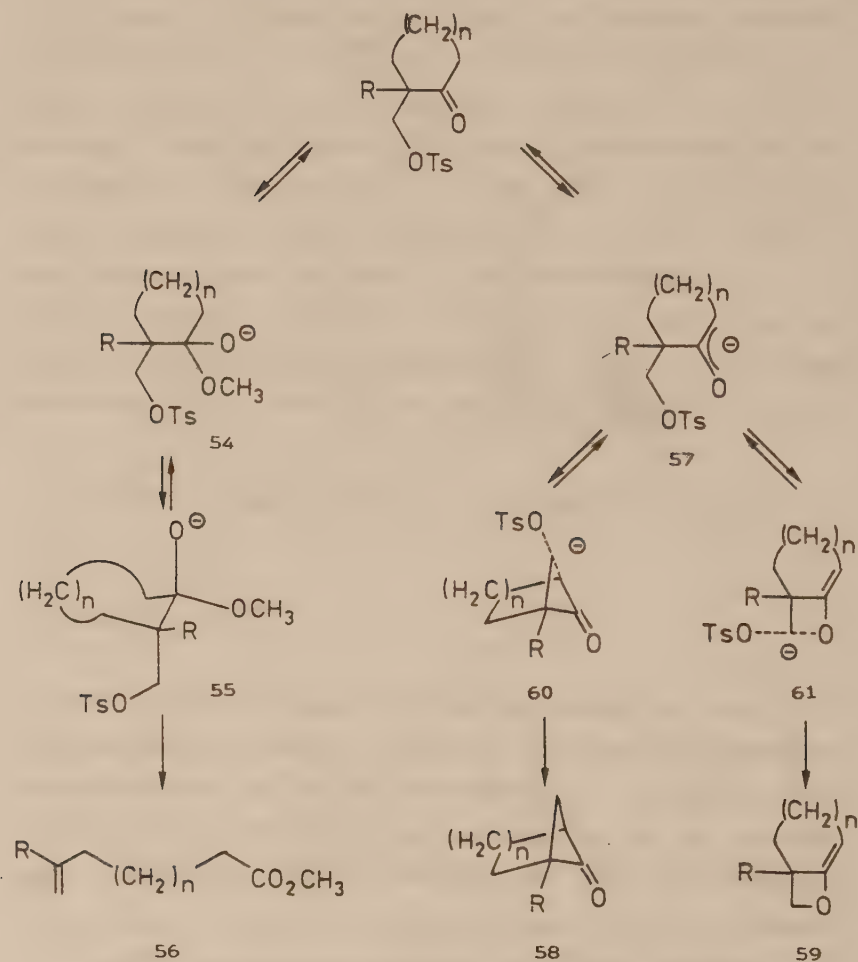


Abb. 18

Der produktbestimmende Schritt könnte der einleitende Schritt sein. Das hieße, die (von der Ringgröße abhängige) Leichtigkeit des nucleophilen Angriffs auf den Carbonylkohlenstoff einerseits und die Leichtigkeit der Abstraktion eines α -Protons (also dessen kinetische Acidität) andererseits würden den Reaktionsverlauf bestimmen.

Die einleitenden Reaktionsschritte könnten auch vorgelagerte Gleichgewichtsreaktionen sein und die Energiebarrieren zwischen den Anionen 54 und 57 und den daraus folgenden Produkten 56 bzw. 58 und 59 würden die Produktbildung steuern. Dann würde deren relative Größe über die Produktverteilung bestimmen.

2.3. Vergleich der kinetischen Aciditäten und der CO-Reaktivitäten einiger cyclischer Ketone

Zuerst sollte die erstgenannte Hypothese (erster Schritt produktbestimmend) überprüft werden. Dazu mußten Reaktionen gefunden werden, die die Bestimmung der Reaktivität der Carbonylgruppe bzw. die C-H-Acidität am α -C ermöglichen. Als Maß für die Reaktivität der Carbonylgruppe gegenüber Nucleophilen wurde die Reaktionsgeschwindigkeit der Natriumborhydridreduktion in Isopropanol, als Maß für die kinetische Acidität wurde die Geschwindigkeit der Bildung der Silylenolether gewählt.

2.3.1. Wahl der Modellverbindungen

Als Modellverbindungen wurden die Ketone 62-69 gewählt (Abb. 19). Bei dieser Auswahl sollte sowohl der Einfluß der Ringgröße als auch der Einfluß des zunehmenden Substitutionsgrades sichtbar werden.

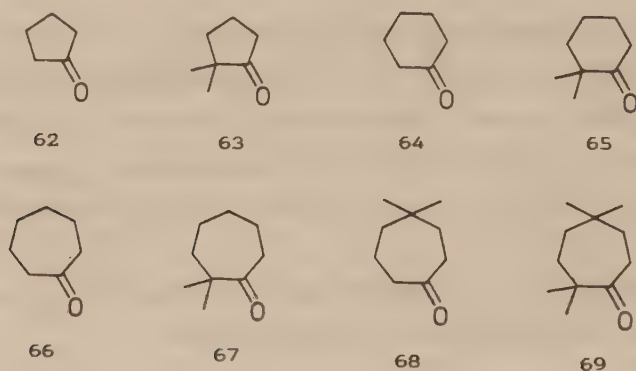


Abb. 19

2.3.2. Synthese der Modellverbindungen

2,2-Dimethylcyclohexanon (65) wurde nach *Ainsworth* durch Methylierung von 2-Methylcyclohexanon (70) nach Blockierung der 6-Position durch die Butylthiomethylen-Gruppe dargestellt. Die Schutzgruppe wurde anschließend hydrolytisch abgespalten (Abb. 20).^{35,36}

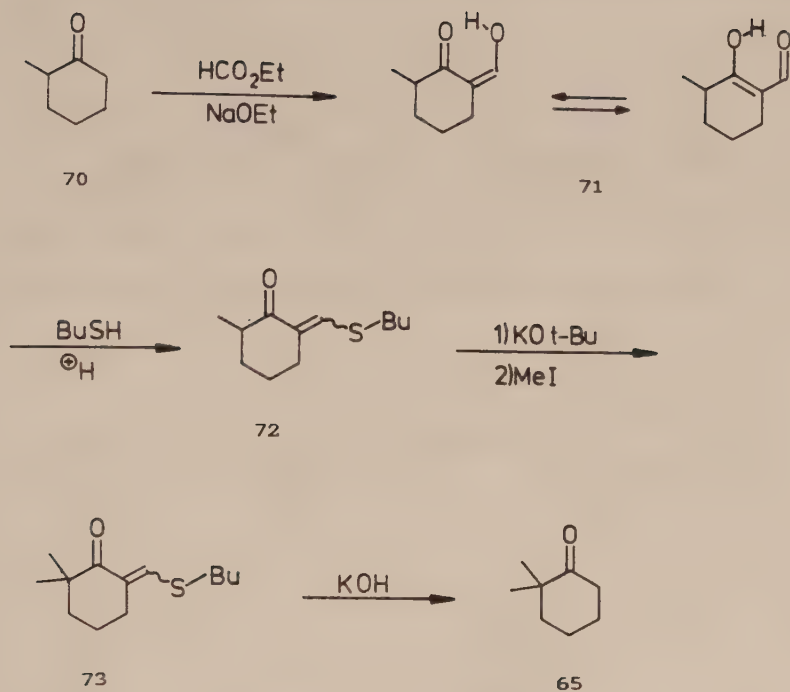


Abb. 20

4,4-Dimethylcycloheptanon 68 konnte nach einem Verfahren von Yamamoto *et al.* dargestellt werden.^{37,38} Dabei wurde 4,4-Dimethylcyclohexanon (74), welches durch katalytische Hydrierung von 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon gewonnen wurde,³⁹ mit dem in situ generierten Anion von Dibrommethan umgesetzt. Das so erhaltene 76 wurde mit Butyllithium behandelt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird zunächst das Carben 77 gebildet, das dann zum ringerweiterten Produkt umlagert (Abb. 21).

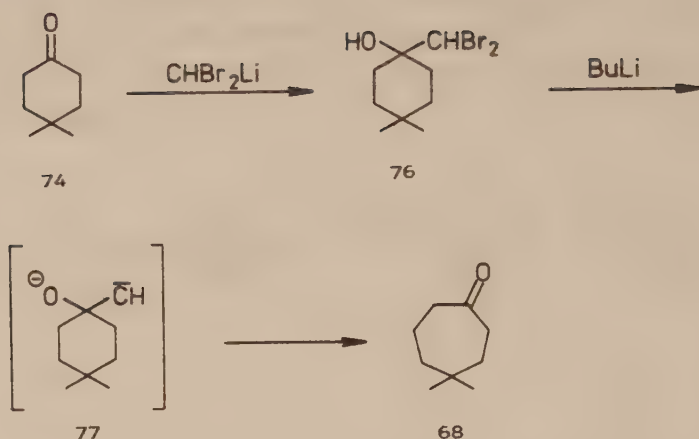


Abb. 21

2,2-Dimethylcyclopentanon (63) und 2,2,5,5-Tetramethylcycloheptanon (69) wurden nach einem neuen, von Krief und Mitarbeitern entwickelten, Verfahren dargestellt.^{40,41} Dabei werden bei der Ringerweiterung auch die α -ständigen Methylgruppen mit eingeführt. Das Verfahren sei am Beispiel von 69 erläutert (Abb. 22). Aus 2,2-[Bis(methylseleno)]propan (78) wurde mit Butyllithium die Lithiumverbindung 79 erzeugt. Nach Zugabe von 4,4-Dimethylcyclohexanon (74) addierte 79 glatt an die Carbonylfunktion unter Bildung des β -Hydroxyselenids 80. Dies wurde in Chloroform gelöst und mit Thalliummethylat

behandelt. Das unter diesen Bedingungen gebildete Dichlorcarben lagerte sich elektrophil an das Selen zu 81 an. Umlagerung von 81 in der durch die Pfeile angedeuteten Weise führte zu dem ringerweiterten und α,α -dimethylierten Produkt 69. Diese Umlagerung ist äquivalent einer Pinakolumlagerung. Durch dieses Verfahren sind α,α -dimethylierte oder, bei Wahl entsprechender Selenoacetale, allgemein α,α -dialkylierte Ketone zugänglich. Im geschilderten Beispiel betrug die Gesamtausbeute 60%.

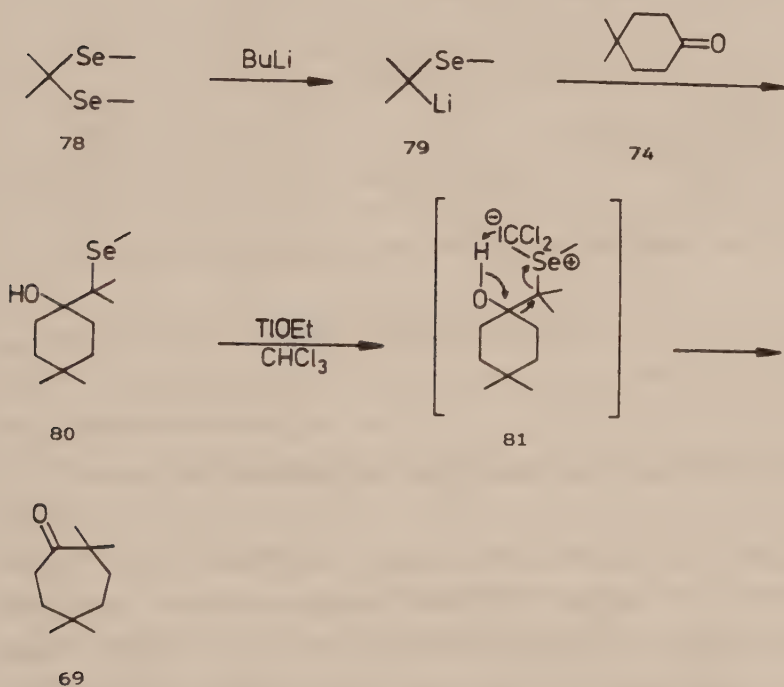


Abb. 22

Inzwischen wurden auch die Wanderungsselektivitäten untersucht. Bei gesättigten Ketonen wandert erwartungsgemäß der höher substituierte Rest.⁴² Bei α,β -ungesättigten Ketonen wandert in alicyclischen Systemen bevorzugt der sp^2 -hybridisierte Kohlenstoff, in cyclischen Systemen wandert jedoch der sp^3 -hybridisierte Kohlenstoff bevorzugt (Abb. 23).^{43,44}

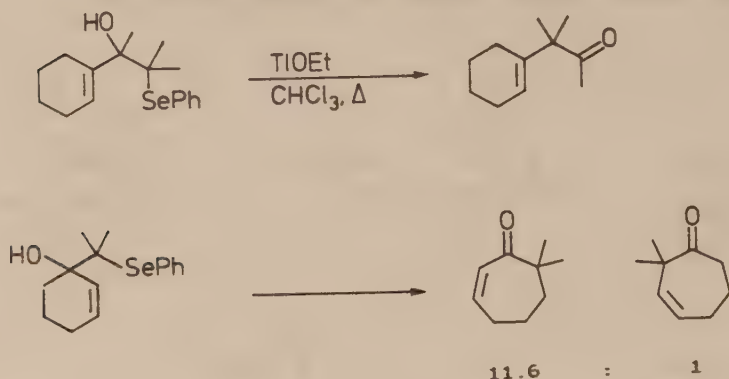


Abb. 23

2.3.3. Natriumborhydridreduktion der Ketone 63 und 65-69

Die Natriumborhydridreduktion als Modell für den nucleophilen Angriff auf das Carbonylkohlenstoff wurde in Isopropanol bei 25°C durchgeführt (Abb. 24). Unter diesen Bedingungen wurden von *Brown* und *Ichikawa* bereits die absoluten Geschwindigkeitskonstanten für die unsubstituierten Ketone 62, 64 und 66 bestimmt.⁴⁵ Für die Beantwortung der hier gestellten Frage reicht jedoch die Kenntnis der relativen

Reaktionsgeschwindigkeiten aus. Diese wurden in Konkurrenzexperimenten, jeweils mit 66 als festem Partner ermittelt. Die Menge an Reduktionsmittel wurde so gewählt, das ein 50 proz. Umsatz erreicht wurde. Die Konzentrationen der beiden Ketone wurden jeweils vor und nach der Reaktion gaschromatographisch gegen einen internen Standard bestimmt. Aus diesen Daten ließ sich die relative Reaktionsgeschwindigkeit bezogen auf 66 bestimmen. Die Ergebnisse werden in Kapitel 2.3.5 vorgestellt und diskutiert.

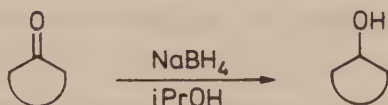


Abb. 24

2.3.4. Silylenoletherbildung aus den Ketonen 63 und 65-69

Auch bei der Silylenoletherbildung als Maß für die kinetischen Aciditäten der α -Protonen reichen wieder die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten aus. Es wurde das Verfahren von Corey und Gross angewendet.⁴⁶ Hierbei wird das Silylchlorid vorgelegt, so daß die gebildeten Enolate sofort in die Silylenolether übergeführt werden und eine Äquilibration unterdrückt wird (Abb. 25). Das Verhältnis von kinetischem zu thermodynamischem Produkt ist deshalb höher als bei der sonst üblichen Zwei-Stufen-Methode. Die Lithiumdiisopropylamidlösung wurde zu der Ketonlösung gegeben, damit zu jeder Zeit die Konkurrenzsituation gegeben war. Die Ergebnisse wurden wieder gaschromatographisch bestimmt und sollen im folgenden Abschnitt

vorgestellt und diskutiert werden.

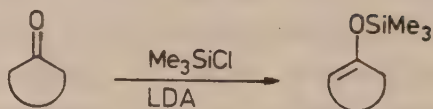


Abb. 25

2.3.5 Ergebnisse der Natriumborhydridreduktion und der Silylenoletherbildung

In Tabelle 2 sind die relativen Geschwindigkeitskonstanten der Natriumborhydridreduktion aufgeführt (die Werte für Cyclopentanon und Cyclohexanon stammen aus der Arbeit von *Brown*⁴⁵). Bei der Betrachtung der Werte erkennt man, daß die Einführung der 2,2-Dimethylgruppe zu einer deutlichen Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit führt. Innerhalb der 2,2-dimethylierten Reihe sind die Geschwindigkeitsverhältnisse jedoch ähnlich den Verhältnissen der unsubstituierten Reihe, wie sie von *Brown* und *Ichikawa* gefunden wurden:⁴⁵ Das 6-Ring-Keton reagiert erheblich schneller als das 5-Ring-Analoge, welches seinerseits wenig schneller als die 7-Ring-Verbindung reagiert. Substitution in 4-Position hat dagegen beim 7-Ring fast keinen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Damit kann ausgeschlossen werden, daß der β -Ketoester 12 nur aufgrund seiner hohen Substitution nicht fragmentiert.

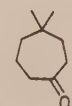
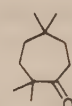
Relative Geschwindigkeiten der Natriumborhydridreduktion

							
84.4	1.2	1048.0	59.0	13.0	1.0	17.8	1.5

Tab. 2

Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Silylenoletherbildung unterscheiden sich nur wenig in Abhängigkeit von der Ringgröße (Tab. 3). Hier ist das 6-Ring-Keton diejenige Spezies mit der geringsten Reaktionsgeschwindigkeit, was gleichbedeutend mit geringster Acidität ist. Das 5-Ring-Keton zeigt die höchste Acidität. Zunehmende Substitution führt in der 7-Ring-Reihe zu einer geringen Erniedrigung der Acidität.

Relative Bildungsgeschwindigkeiten der Trimethylsilyl ether

					
2.0	0.47	1.0	1.25	1.43	1.14

Tab. 3

Vergleicht man diese Ergebnisse nun mit den Ergebnissen der Fragmentierungsreaktion im Hinblick auf die aufgestellte Hypothese, daß der erste Schritt der Reaktion der produktbestimmende ist, so ergibt sich das folgende Bild:

Im 6-Ring-Fall wurde die größte Geschwindigkeit bei der Reduktion gefunden, die Acidität der α -Protonen dagegen ist am geringsten. Die Verbindung sollte also in der hier betrachteten Reihe am ehesten fragmentieren können. Tatsächlich findet die Fragmentierung nur in untergeordnetem Maße statt.

Im 5-Ring-Fall dagegen ist die Reaktivität des Carbonylkohlenstoffs deutlich geringer, die Acidität der α -Protonen dagegen ist in dieser Reihe am größten. Man erwartet deshalb im Vergleich zum 6-Ring einen größeren Anteil an intramolekularen Alkylierungsprodukten. Gefunden wird aber ganz überwiegend Fragmentierung.

Im 7-Ring-Fall ist die Reaktivität des Carbonylkohlenstoffs am geringsten, die Acidität der α -Protonen nimmt eine Mittelstellung ein. Das vollständige Ausbleiben der Fragmentierungsreaktion könnte mit diesen Ergebnissen noch am ehesten vereinbart werden.

Nach diesen Befunden ist wenig wahrscheinlich, daß die Ergebnisse in Abb. 15 auf produktbestimmenden nucleophilen Angriff auf die CO-Gruppe bzw. produktbestimmende Abstraktion eines α -Proton zurückzuführen sind. Zur Klärung der Frage, ob zwischen den Ketotosylaten und den Zwischenstufen 54 bzw. 57 unter den Reaktionsbedingungen vorgelagerte Gleichgewichte ausgebildet sind, wurden eine Reihe von Isotopenaustauschexperimenten durchgeführt.

2.3.6. Isotopenaustauschexperimente

Zunächst wurden die 5-, 6- und 7-Ring- β -Ketotosylate 36, 32, 37 mit einer 0.16-M $\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$ -Lösung versetzt. Nach 4 Tagen bei 4°C waren die zu den α -Protonen gehörenden Signale im ^1H -NMR durch H/D-Austausch vollständig verschwunden, ohne daß andere Reaktionsprodukte aufgetreten wären (^1H -NMR, DC-Kontrolle, Abb. 26)

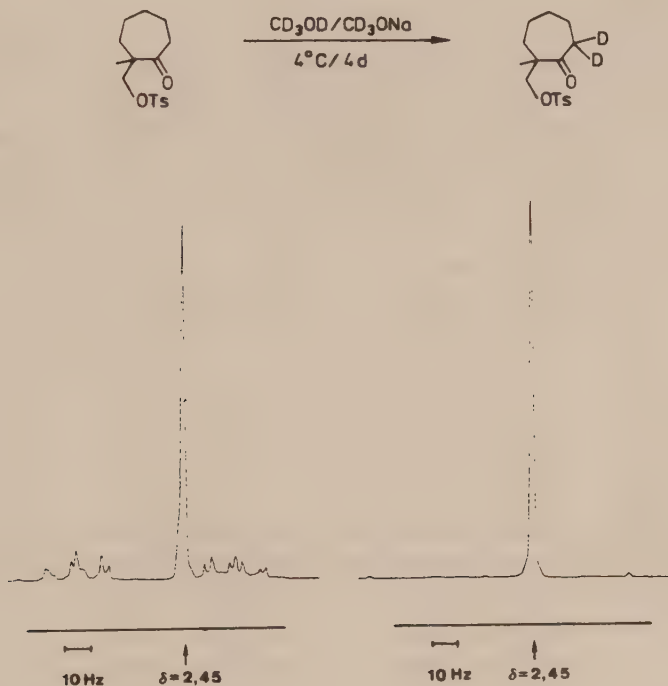


Abb. 26

Außerdem wurden die Tosylate **36**, **32** und **37** mit einer markierten ($^{16}\text{O}:^{18}\text{O} = 1:1$) 1proz. Natronlauge (in Methanol als Lösungsmittel) versetzt. Das ^{13}C -Signal des Carbonylkohlenstoff zeigte nach 4 Tagen bei 4°C im ^{13}C -NMR-Spektrum eine durch den Isotopeneffekt bedingte Aufspaltung von 5 Hz.^{47,48} Beide Signale waren etwa gleich groß. Signale anderer Reaktionsprodukte waren nicht erkennbar. Nach Aufarbeitung wurde auch im IR-Spektrum eine Aufspaltung der Carbonylbande in zwei Banden ($\Delta\nu = 30\text{ cm}^{-1}$) gefunden (Abb. 27 und 28).

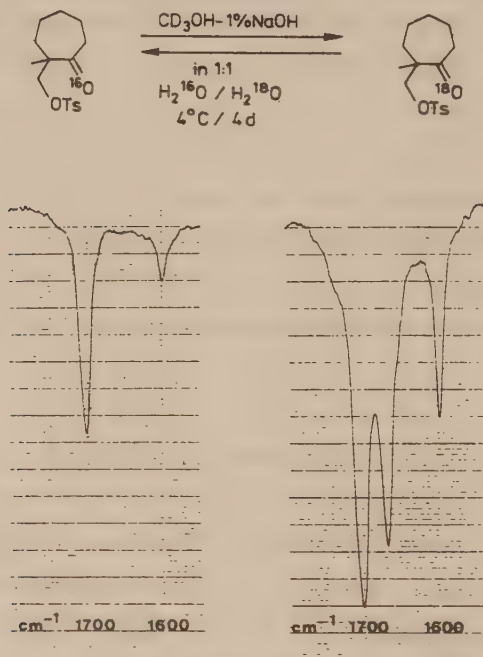
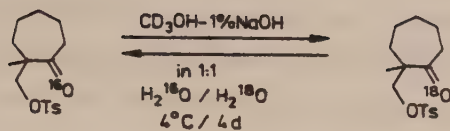
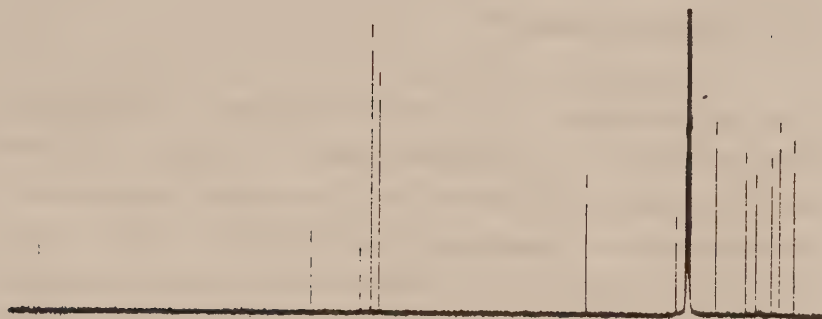


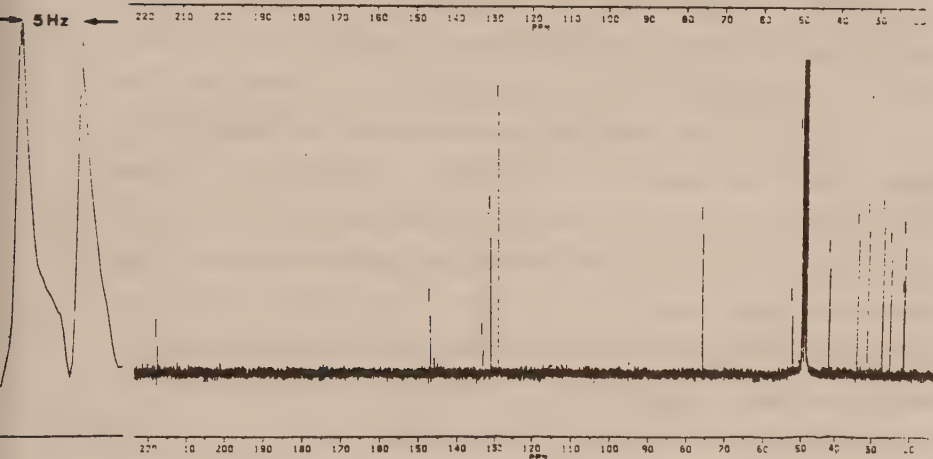
Abb. 27



a



b



: vor dem Austausch
 : nach dem Austausch,
 linker Teil: Hochauflösung des CO-Bereiches

Abb. 28

Damit ist bewiesen, daß der einleitende Schritt bei der Reaktion der Ketotosylate 36, 32 und 37 mit $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$ ein vorgelagertes Gleichgewicht mit den Anionen 54 und 57 und nicht produktbestimmend ist.

2.4. Kraftfeldrechnungen⁴⁹

Um die Hypothese, die Aktivierungsenergie des zweiten Reaktionsschrittes sei produktbestimmend, zu stützen, sollten die experimentellen Befunde mit den rechnerisch abgeschätzten Energiedifferenzen zwischen den Edukten und den Übergangszuständen 55, 60 und 61 verglichen werden. Dabei ist die Kenntnis der absoluten Größe dieser Werte nicht notwendig, es genügt, die Abstufung mit der Ringgröße zu kennen. Als weitere Vereinfachung wurde angenommen, daß die elektronischen Anteile unabhängig von der Ringgröße sind, und daß es ausreicht, die Zunahme der sterischen Energie beim Übergang vom Edukt zur Zwischenstufe zu betrachten. Als Modell für das Edukt wurde jeweils das 2,2-Dimethylcycloalkanon 82 ($n = 1,2,3$) gewählt (Abb. 29). Bei der Fragmentierungsreaktion wird der Übergangszustand durch ein 2,2-Dimethylcycloalkanol, bei dem die Hydroxygruppe und eine Methylgruppe antiperiplanar zueinander stehen (83), repräsentiert. Die Rechnungen zeigen, daß die Energiedifferenz beim 6-Ring am geringsten ist.

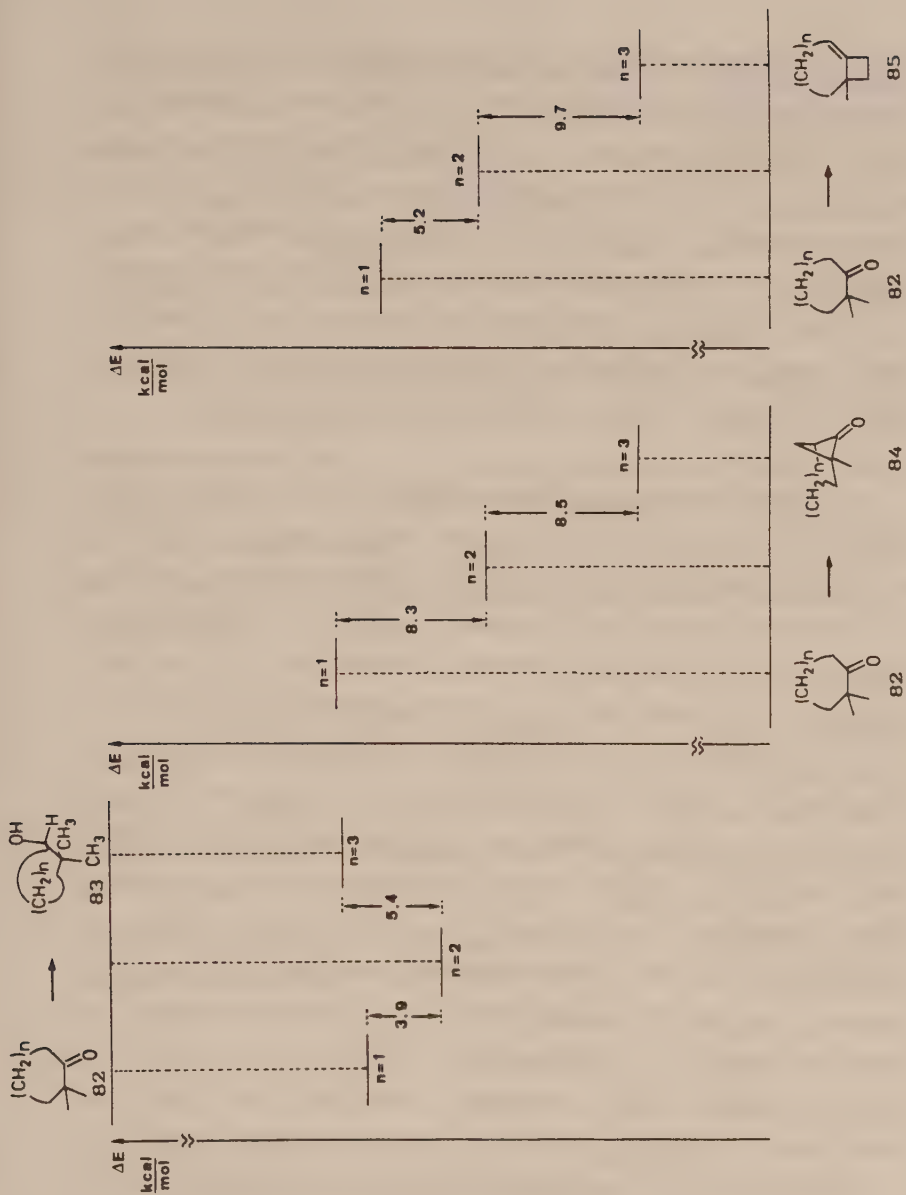


Abb. 29

Die Übergangszustände der Alkylierungsreaktionen sind nicht bekannt. Es wurde daher die Zunahme der sterischen Energie beim Übergang von 82 zu den bicyclischen Verbindungen 84 und 85, die als Modell für die Produkte gewählt wurden, berechnet. Es wird dabei angenommen, daß die Abstufungen der so gefundenen Werte auch für den Übergangszustand gelten. Die Rechnungen ergeben für beide Fälle einen recht deutlichen Gang mit der Ringgröße, wobei jeweils beim 5-Ring die Energiedifferenz am größten ist, gefolgt von dem 6-Ring, am kleinsten ist sie beim 7-Ring.

Die drei so berechneten Energieschemata sind zunächst nicht miteinander vergleichbar. Sie können jedoch durch die experimentellen Ergebnisse in Beziehung zueinander gebracht werden. So entstanden O- und C-alkyliertes Produkt im 7-Ring-Fall im Verhältnis 2:3, was einer Energiedifferenz von 0.3 kcal/mol entspricht. Im 6-Ring-Fall liefen Fragmentierung und C-Alkylierung im Verhältnis 1:35 ab, woraus eine Energiedifferenz von 2.6 kcal/mol folgt. In Abbildung 29 sind die durch diese Ergebnisse in Beziehung gesetzten Energiediagramme aufgezeichnet. Betrachtet man die Abfolge der Energieniveaus innerhalb einer Ringgröße, so erkennt man, daß beim 7-Ring die Übergangszustände der Alkylierungsreaktionen deutlich niedriger liegen als der Übergangszustand der Fragmentierung, in Übereinstimmung mit dem Experiment. Beim 6-Ring liegen die Energiebarrieren näher beisammen, doch sind auch hier die Alkylierungsreaktionen bevorzugt. Im 5-Ring-Fall liegt der Übergangszustand für die Fragmentierung am niedrigsten, was in Übereinstimmung mit der überwiegend beobachteten Fragmentierung steht. Der Übergangszustand der C-Alkylierung liegt in diesem

Diagramm nur 1.4 kcal/mol höher als der der Fragmentierung. Dieses Ergebnis überraschte, da die Alkylierungsprodukte bisher nur in Spuren beobachtet wurden (die Fragmentierung von 36 war zum Zeitpunkt der Rechnungen noch nicht ausgeführt). Sollten die Rechnungen den Reaktionsverlauf vernünftig beschreiben, so sollte das Alkylierungsprodukt in größerem Umfang auftreten. Tatsächlich wurde 43 dann mit 18 % beobachtet. Aus dem experimentell gefundenen Produktverhältnis von Fragmentierung zu C-Alkylierung = 3.4:1 läßt sich eine Energiedifferenz von 0.9 kcal/mol berechnen. Die beiden Ergebnisse stimmen im Rahmen der getroffenen Vereinfachungen gut miteinander überein. Im Falle der O-Alkylierung scheinen die vorliegenden Rechnungen das Reaktionsverhalten weniger gut zu beschreiben.

Diese Ergebnisse machen wahrscheinlich, daß sterische Effekte für den Verlauf der Reaktion von cyclischen β -Ketotosylaten mit $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$ verantwortlich sind. Im Normalfall werden unter diesen Bedingungen Alkylierungsprodukte wie 46 und 47 gebildet. Nur wenn die sterische Energie zu groß wird, weicht das System auf die Fragmentierung aus. Dies ist bei 5-Ring-Ketotosylaten der Fall.

3. Oxidative Fragmentierung

3.1. Grundidee

Nachdem gezeigt war, daß die unter basischen Bedingungen ablaufende Fragmentierung eines β -Ketotosylates bei der Moenocinolsynthese nicht zum Ziel führen kann, sollte nach einem anderen Weg zur Öffnung einer Siebenringvorstufe gesucht werden. Das bisher verfolgte Konzept war der nucleophile Angriff auf die Carbonylfunktion in 12 und Übernahme des Elektronenpaares durch die austretende Gruppe. Das gleiche Konzept lag der von *Böttger* durchgeführten Synthese zugrunde. Statt von einer austretenden Gruppe wurde die negative Ladung durch zwei anionenstabilisierende Gruppen übernommen (vgl. **A** in Abb. 30). Die Einführung der Δ^{11} -Doppelbindung in *Böttgers* Synthese war aber sehr aufwendig und daher unbefriedigend.

Eine grundsätzlich andere Möglichkeit bestünde in der Umkehrung des Elektronenflusses (vgl. **B** in Abb. 30).

Eine Fragmentierung, die diesem Konzept folgt, wurde von *Isoe et al.* vorgestellt.⁵⁰ Er verwendet für X eine Alkoholfunktion, für Y setzt er einen Zinnsubstituenten ein. Als Elektronenakzeptor benutzt er Bleitetraacetat.

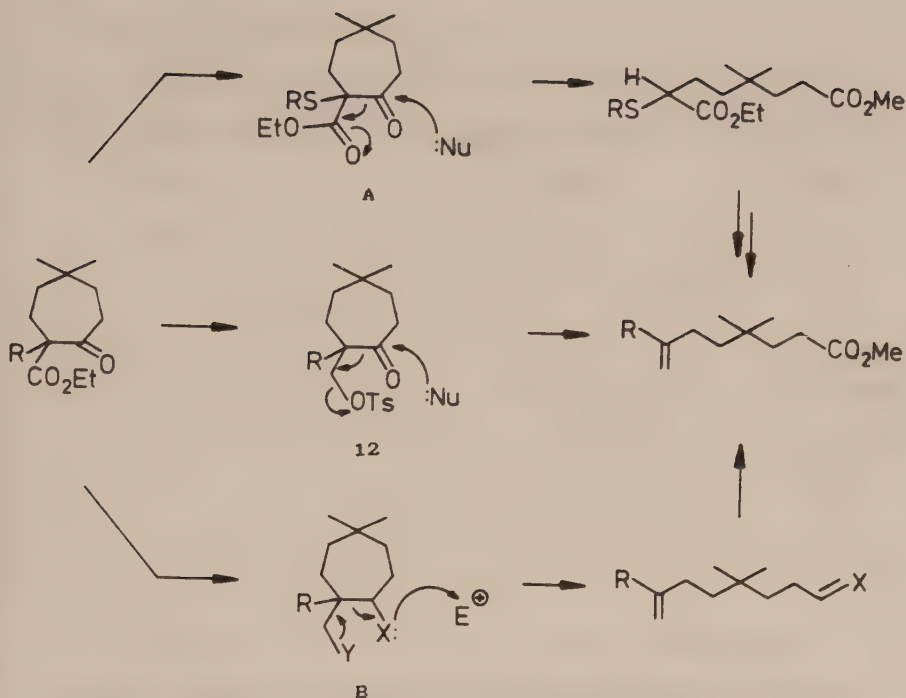


Abb. 30

3.2. Die oxidative Fragmentierung

Bei der von Isoe et al. angewandten Reaktion bildet sich zunächst aus einem α -Hydroxystannan (wie 86) und Bleitetraacetat 87 (Abb. 31). Unter Einwirkung von Hitze oder Licht wird die Pb-O-Bindung homolytisch gespalten (zu 88), darauf folgt die Spaltung der C1-C2-Bindung. Das Radikal an C-2 (in 89) ist β -ständig zu dem Zinnsubstituenten und wird durch eine σ - π -Wechselwirkung stabilisiert. Gleichzeitig bewirkt der Zinnsubstituent die Eliminierung zum Olefin 90.

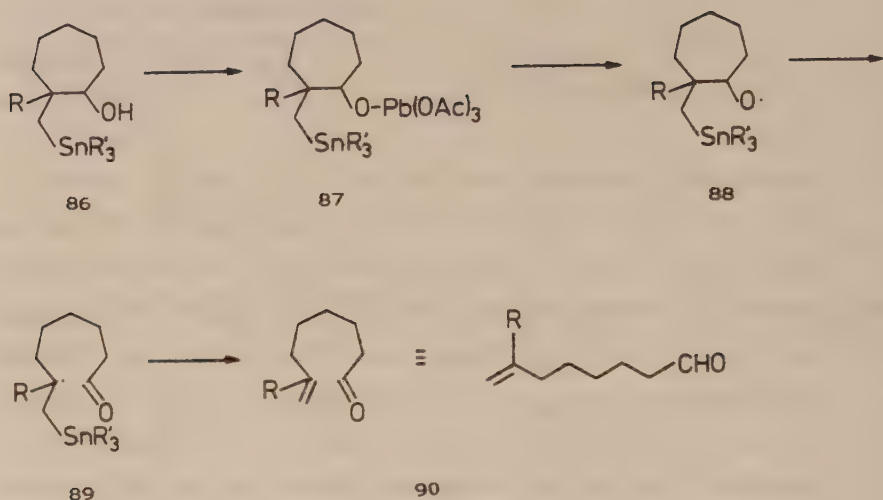


Abb. 31

Isoe et al. führten diese Reaktion mit hohen Ausbeuten an 5- und auch an 6-Ring-Verbindungen aus. Es besteht daher die Aussicht, daß diese Reaktion auch auf 7-Ring-Verbindungen übertragen werden kann, wie dies in Abbildung 31 bereits angedeutet ist.

3.3. Fragmentierung einer Modellverbindung

Um zu überprüfen, ob die Reaktion auch bei 7-Ringen in der erwarteten Weise eintritt und um die Reaktionsbedingungen auszutesten, wurde die Reaktion zunächst mit der einfachsten denkbaren Verbindung ausgeführt (86, R = H). 86 (R = H) ist durch Alkylierung der Schiff'schen Base aus Cycloheptanon und Cyclohexylamin (91) mit Trimethylstannanyliodmethan zu 92⁵¹ und

anschließende Reduktion der Ketofunktion gut zugänglich (Abb. 32). Das Diastereomerenverhältnis von cis- und trans-**86** wurde zu 1:2.5 bestimmt (GC), eine präparative Trennung gelang jedoch nicht.

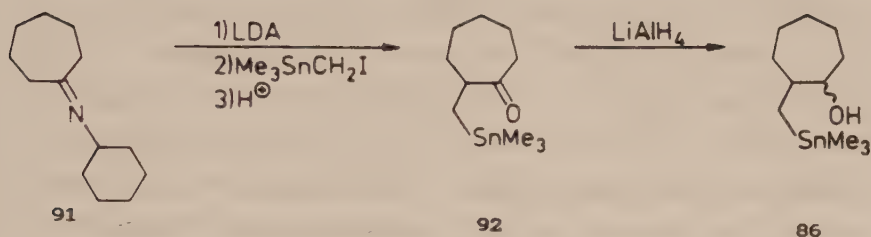


Abb. 32

Die Umsetzung von **86** ($\text{R} = \text{H}$) mit Bleitetraacetat in siedendem Benzol unter Zugabe von Calciumcarbonat führte in 89 % Ausbeute zum Aldehyd **90** ($\text{R} = \text{H}$).

Eine weitere Möglichkeit zur Generierung des Alkoxyradikals **88** bietet die Barton-Reaktion.⁵² Hierbei wird die N-O-Bindung des Nitrits **93** photolytisch gespalten. Das Nitrit **93** ist aus **85** durch Umsetzen mit Nitrosylchlorid darstellbar (Abb 33).

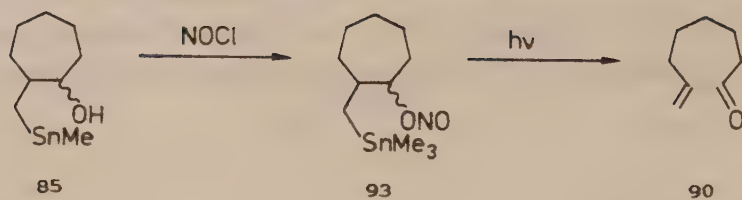


Abb. 33

Bei der Durchführung dieser Reaktionsfolge konnte der Aldehyd **90** jedoch nur mit 21 % Ausbeute erhalten werden (ab **86**). Daneben wurden noch 21 % **86** zurückgewonnen. Diese Variante bietet somit keine Alternative zu der von *Isoe* vorgestellten Reaktion.

4. Darstellung einer isoprenoiden C₅-Einheit

4.1. Problemstellung

Zur Einführung der letzten Isopreneinheit (Teil C des Synthesepplans) benutzten *Böttger* und *Welzel* die von *Moiseenkov et al.* vorgeschlagene Verbindung 15.¹⁹ Sie enthält neben der Z-konfigurierten Doppelbindung mit der Sulfonamidgruppe einen anionenstabilisierenden und zugleich reaktiv entfernbarer Rest. Ausgehend von Isopren wurde 15 in einer sechsstufigen Synthese dargestellt (Abb. 34):

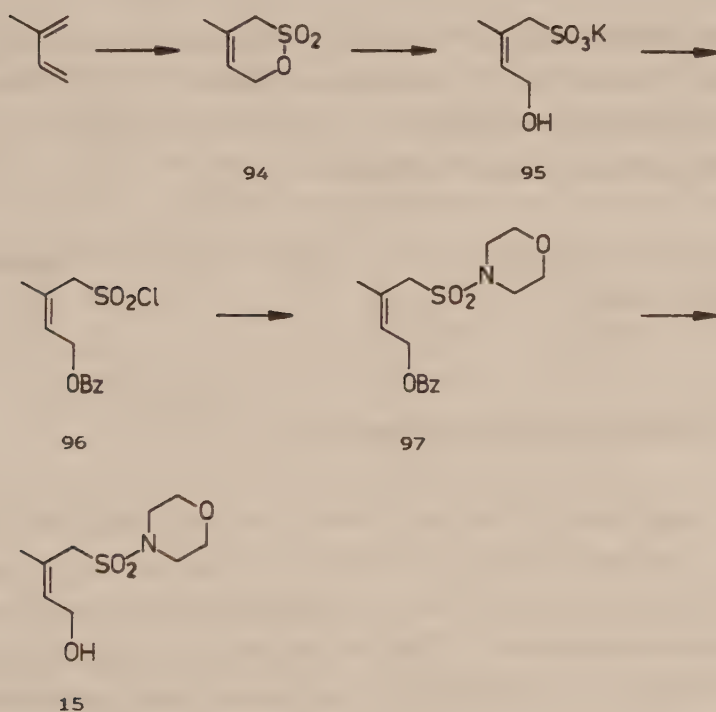


Abb. 34

Zunächst wurde Isopren mit Schwefeltrioxid (als Dimethylformamid-Komplex) zum δ -Sulton **94** umgesetzt, in dem die gewünschte Z-Konfiguration der Doppelbindung bereits enthalten ist. Öffnung von **94** mit Wasser und anschließende Umsetzung mit Kaliumhydroxid führten zu dem Kaliumsalz **95** sowie zu seinem Isomeren mit E-konfigurierter Doppelbindung (Isomerenverhältnis Z/E = 5/1). Schutz des Allylkohols als Benzoat und anschließende Reaktion mit Phosphorylchlorid ergab das Sulfonylchlorid **96**. Durch Umsetzung mit Morpholin wurde das Sulfonamid **97** erhalten, dessen Alkoholschutzgruppe durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entfernt wurde.

Diese Synthese ist sehr aufwendig und teilweise schwierig zu handhaben sowie mit einer Gesamtausbeute von ca. 7 % uneffektiv. Es erschien daher sinnvoll, einen besseren Zugang für **15** oder eine ähnliche Einheit aufzuzeigen.

Über die Ergebnisse dieser Arbeiten soll im folgenden berichtet werden.

4.2. C₅-Einheit durch Cupratsubstitution

Es wurde zunächst versucht, eine zu **15** äquivalente Einheit durch Substitution eines Vinyljodids des Typs **98** mit einem Cuprat darzustellen (Abb. 35). Solche Substitutionsreaktionen verlaufen unter Retention.⁵³ Mit R = CH₃ und R' = CH₂-S-Ph (die Stammverbindung ist Thioanisol) würde dies zu einer geeigneten Verbindung führen. Das Cuprat sollte ausgehend von

Phenylthiomethylolithium⁵⁴ darstellbar sein.⁵⁵ Vinyl iodide wie 98 sind aus den entsprechenden, um ein Kohlenstoff verkürzten terminalen Alkinen leicht zugänglich.⁵⁶

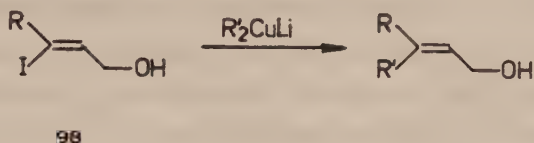


Abb. 35

Vor der Durchführung der geplanten Substitutionsreaktion sollte erst die Reaktivität des Phenylthiomethylrestes in Cupraten untersucht werden. Dazu wurde das gemischte Cuprat 99 mit Cyclohexenon und Benzoylchlorid umgesetzt. In beiden Fällen wurde nur der Butylrest zu den Produkten 100 und 101 übertragen, Produkte, die den Phenylthiomethylrest enthielten, wurden nicht gefunden (Abb. 36).

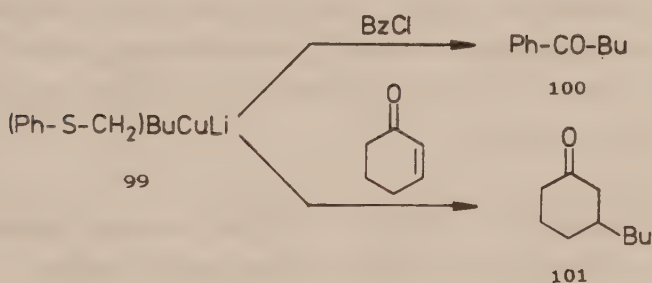


Abb. 36

Bei Umsetzung des einheitlichen Cuprates **102** mit Cyclohexanon wurde nur das cupratuntypische 1,2-Additionsprodukt **103** in Spuren erhalten. Reaktion von **102** mit Benzoylchlorid ergab die Verbindungen **104** und **105** (Abb. 37). **104** und **105** werden auch bei der Reaktion von Phenylthiomethylithium mit Benzoylchlorid beobachtet. **105** kann aus **104** durch Abstraktion eines Protons und Abreaktion des Anions mit Benzoylchlorid entstehen. Dies bedeutet, das die Cupratspezies hier auch als Base fungiert.⁵⁷

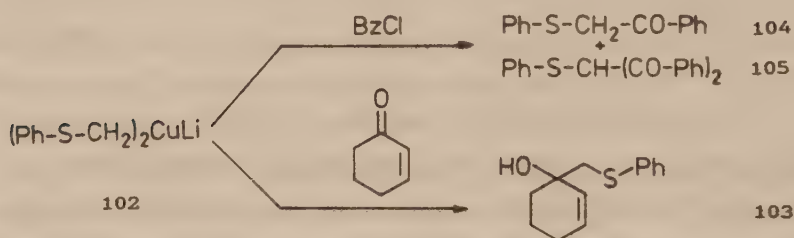


Abb. 37

Diese Ergebnisse passen zu der bisherigen Erfahrung, daß stabile Carbanionen in der Cupratreaktion nicht übertragen werden. So wurden schon Alkynyl-⁵⁵, Methylphenylsulfonyl-⁵⁸ und 2-Thienylanionen⁵⁹ als nicht übertragbar geschildert. Dieses ist nun das vierte Beispiel.

Aufgrund dieser Erkenntnisse mußte der eingeschlagene Weg verlassen und nach anderen Möglichkeiten gesucht werden.

4.3. Funktionalisierung von Isopren

Ende 1984 stellten *Moiseenkov et al.* eine verbesserte Darstellungsmöglichkeit für die C₅-Einheit 106 vor, deren Herzstück eine Cycloaddition ist (Abb. 38);⁶⁰

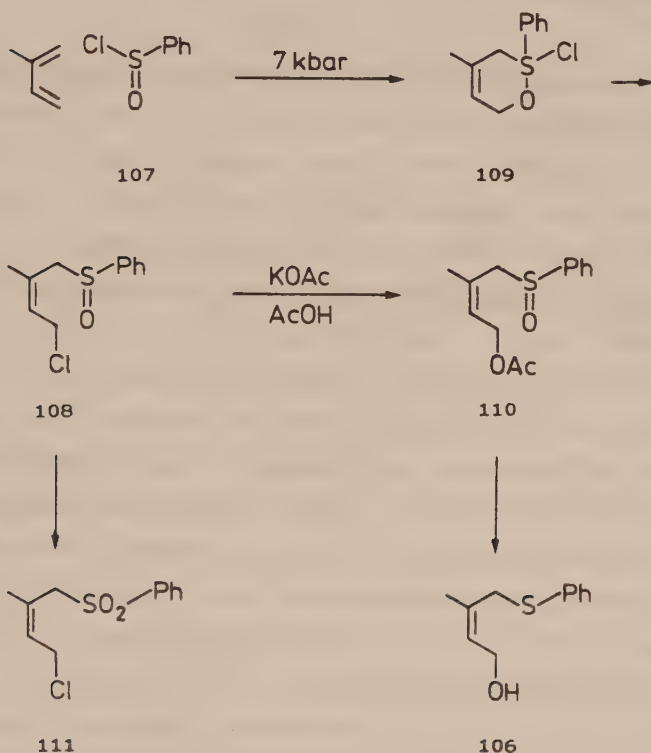


Abb. 38

Isopren und das Sulfinylchlorid **107** liefern in einer Druckreaktion das Addukt **108**. Als unbeständige Zwischenstufe wird die cyclische Verbindung **109** postuliert. Acetolyse liefert

das Acetat 110, welches mit Lithiumaluminiumhydrid zu 106 reduziert werden kann. Die Z-Konfiguration der Doppelbindung in 108 wurde durch Oxidation zum bekannten⁶¹ Sulfon 111 sowie durch Vergleich der spektroskopischen Daten (¹H- und ¹³C-NMR) von 108 mit denen des (auf anderem Wege dargestellten) E-Isomeren bewiesen.

Bei der Nacharbeitung dieser Synthese wurde eine langsame Z/E-Isomerisierung auf der Stufe des Acetates 110 beobachtet, die von Moiseenkov et al. nicht erwähnt worden ist. Einen Hinweis auf die E-Konfiguration gab das ¹H-Spektrum. Hier sind gegenüber dem Z-Isomeren die CH₂O-Signale tieffeld- und die CH₂S-Signale hochfeldverschoben. Ähnliche Unterschiede geben Moiseenkov et al. für 108 und sein auf anderem Wege hergestelltes E-Isomeres an. Endgültig gelang die Strukturzuordnung auf der Stufe der stabilen Sulfide (106 und E-Isomeres 112) auf Grund des α -Effektes in den ¹³C-NMR-Spektren. Beim Übergang von Z nach E sollte das Signal der Methylgruppe eine Tieffeldverschiebung von 6 ppm erfahren, während das Signal der CH₂S-Gruppe eine gleich große Hochfeldverschiebung erfahren sollte. Beobachtet wurden Verschiebungen von 7.3 bzw. 7.1 ppm in der erwarteten Richtung. Die Isomerisierung läßt sich mit Hilfe einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung verstehen, wie sie in Abbildung 39 dargestellt ist. Das Allylsulfoxid geht durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung in das Sulfinat 113a über. Rotation um die C2-C3-Achse führt zu der Konformation 113b. Rückumlagerung aus dieser Konformation führt zu dem Allylsulfoxid mit entgegengesetzter Konfiguration der Doppelbindung (114). Das Gleichgewicht liegt offensichtlich

weit auf der Seite des Allylsulfid. In den ^1H -NMR-Spektren sind keine Signale vorhanden, die dem Sulfinat 113 zugeordnet werden können.

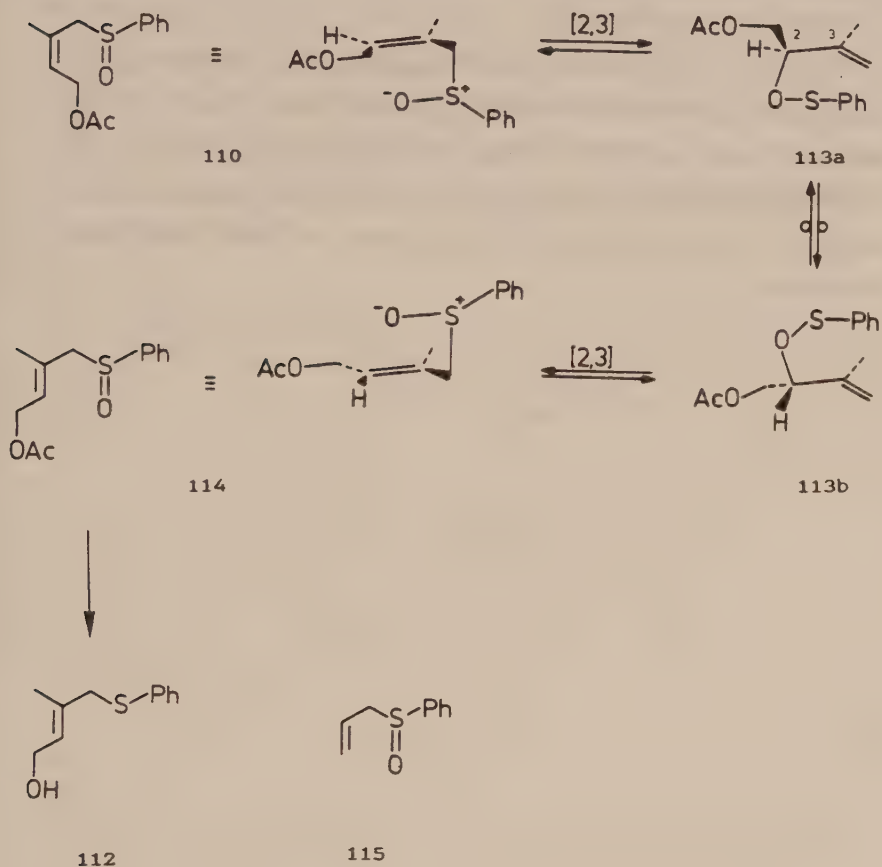


Abb. 39

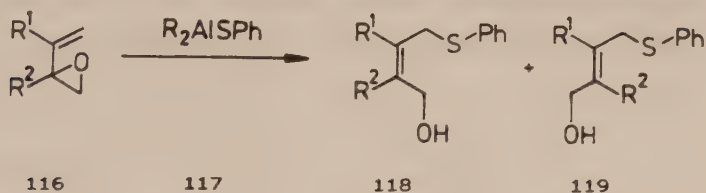
Eine solche Allylsulfoxid-Sulfinat-Umlagerung wurde schon von Mislow et al. beschrieben.⁶² Sie geben für die Racemisierung von (+)-Allyl-phenyl-sulfoxid 115 (diese Racemisierung verläuft

über den gleichen Mechanismus) in Benzol bei 49.5 °C als Geschwindigkeitskonstante $1.87 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ an ($\Delta H^\ddagger = 22.5 \text{ kcal/mol}$, $\Delta S^\ddagger = -6.2 \text{ eu}$). Das entsprechende Sulfinat ist zu weniger 1 % (bezogen auf 115) vorhanden.

Trotz der unerwünschten Isomerisierung bietet dieser Syntheseweg einen guten Zugang zu dem C₅-Baustein 106. Die Synthese ist kurz und einfach zu handhaben. 106 konnte mit 17 % Gesamtausbeute erhalten werden. In Kenntnis der Isomerisierung läßt sich diese Ausbeute bei entsprechender Planung sicher noch verbessern.

4.4. Öffnung von Vinyloxiranen

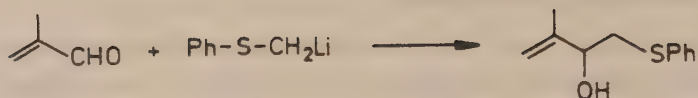
Im Jahre 1981 veröffentlichten *Takaya et al.* ein Verfahren zur regio- und stereoselektiven Öffnung von Vinyloxiranen.⁶³ Wurden Vinyloxirane (116) mit Diethylaluminiumthiophenolat (117) umgesetzt (in Benzol oder CH_2Cl_2), so erfolgte 1,4-Addition zu 118, wo die Doppelbindung Z-konfiguriert ist, neben wenig 119 mit E-konfigurierter Doppelbindung (Abb. 40). In Toluol als Lösungsmittel ging die Stereoselektivität vollständig verloren.



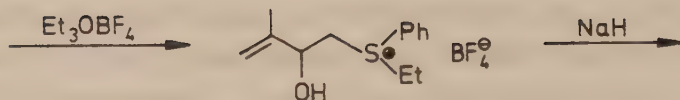
	R ¹	R ²	Ausbeute	118:119
a	H	CH ₃	92 %	49:1
b	H	C ₅ H ₁₁	90 %	24:1
c	CH ₃	CH ₃	94 %	6:1

Abb. 40

Mit $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ und $\text{R}^2 = \text{H}$ würde diese Synthese zum gewünschten Produkt 106 führen. Das erforderliche Oxiran konnte nach der Methode von *Johnson, Coates et al.* dargestellt werden (Abb 41).⁶⁴



120



121



116d

Abb. 41

Phenylthiomethylolithium wurde an Methacrolein addiert. Das so erhaltene β -Hydroxysulfid 120 wurde in situ mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat zum Betain 121 alkyliert, und sofortige Eliminierung mit wässriger Natronlauge ergab das Oxiran 116d. Aufgrund des niedrigen Siedepunktes und der thermischen Empfindlichkeit von 116d gestaltete sich seine Isolierung schwierig. 116d konnte rein schließlich nur durch präparative GC-Trennung erhalten werden.

Die Umsetzung von 116d mit Dimethylaluminiumthiophenolat führte jedoch nicht, wie erwartet, überwiegend zum Z-Isomeren 118 ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$), sondern es wurde mit geringer Selektivität das E-Isomere 119 gebildet (Z:E = 1:1.5). Dies

Ergebnis war unabhängig von dem verwendeten Lösungsmittel (Benzol, CH_2Cl_2) und der Temperatur (0°C , RT). Daraufhin wurden das von Takaya et al. verwendete Oxiran 116a (darstellbar durch Oxidation von Isopren⁶⁵) und das Grundsystem 116e mit 117 umgesetzt. Im Falle 116a wurde die gleiche stereochemische Richtung wie bei Takaya, jedoch mit geringerer Selektivität (Z:E = 4.5:1) gefunden. Bei 116e aber wurde ausschließlich das E-Isomere 119e erhalten. Es wurden außerdem geringe Mengen von 1,2-Öffnungsprodukten beobachtet (122 und 123, Abb. 42). Eine (mehrere Monate) später erfolgte Reinheitskontrolle von 123e zeigte eine Umlagerung nach 119e an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

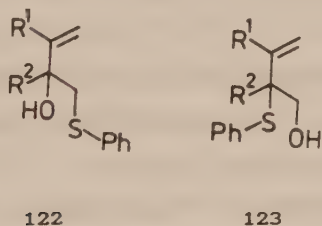


Abb. 42

Ergebnisse der Öffnung der Vinyloxirane 116

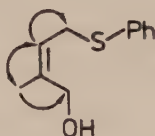
	R ¹	R ²	118	119	122	123
116a	H	CH ₃	49 %	11 %		
116d	CH ₃	H	26 %	38 %	4.5 %	
116e	H	H		62 %	4.4 %	4.9 %

(Isolierte Ausbeuten. 118 und 119 konnten nicht ohne Mischfraktionen getrennt werden. Die Ausbeuten wurden aus der isolierten Gesamtausbeute und dem Flächenverhältnis des GC-Peaks bestimmt. Bei der Reihe e weichen die Flächenverhältnisse im GC stark von den isolierten Ausbeuten ab, siehe experimenteller Teil.)

Tab. 4

Die Strukturzuordnung gelang im Fall a mit Hilfe von NOE-Differenzexperimenten. So erkennt man bei 118a beim Einstrahlen auf die Methylgruppe einen NOE-Effekt mit dem olefinischen Proton sowie der CH₂O-Gruppe, nicht aber mit der CH₂S-Gruppe. Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz des olefinische Protons führt zu NOE-Effekten mit der CH₂S-Gruppe und der Methylgruppe, nicht aber mit der CH₂O-Gruppe. Diese Ergebnisse sind nur mit der Z-Konfiguration zu erklären. Das andere Isomere muß dann die E-Konfiguration besitzen (Abb. 43). Die Strukturaufklärung von 119e gelang NMR-spektroskopisch nach Zusatz eines Verschiebungsreagenzes. Die dabei erhaltenen Verschiebungsgradienten sind für die beiden olefinischen Signale ungefähr gleich, für das Signal der CH₂S-Gruppe jedoch wesentlich kleiner. Die beiden olefinischen Protonen sind also etwa gleich weit vom komplexierten Verschiebungsreagenz

entfernt, die $\text{CH}_2\text{-S}$ -Gruppe ist deutlich weiter entfernt. Diese Befunde deuten auf die E-Konfiguration der Doppelbindung hin. NOE-Experimente stehen damit in Einklang.



118a

Abb. 43

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß der stereochemische Verlauf der Reaktion stark vom Substitutionsmuster des verwendeten Oxirans abhängt. Mit den hier erforderlichen Substituenten wird das falsche Isomere bevorzugt gebildet. Die Reaktion ist deshalb hier unbrauchbar.

4.5. Stereoselektive Generierung von Enolphosphaten⁶⁶

Von Weiler *et al.* stammt ein weiteres Verfahren zur Einführung isoprenoider C_5 -Einheiten.⁶⁷ Dabei wird zuerst das Dianion von Methylacetoacetat (124) alkyliert. Der so erhaltene β -Ketoester 125 wird nun in das entsprechende Enolphosphat übergeführt. Bei Verwendung von Natriumhydrid in THF als Base erhält man das Z-Isomere 126. Nimmt man jedoch Triethylamin in HMPT als Base, wird das E-Isomere 127 gebildet. Substitution des Phosphatrestes durch eine Methylgruppe mit Methylmagnesiumchlorid unter Kupfer(I)-Katalyse führt unter Retention die fehlende CH_3 -Gruppe ein. Durch Reduktion von 128 bzw. 129 mit

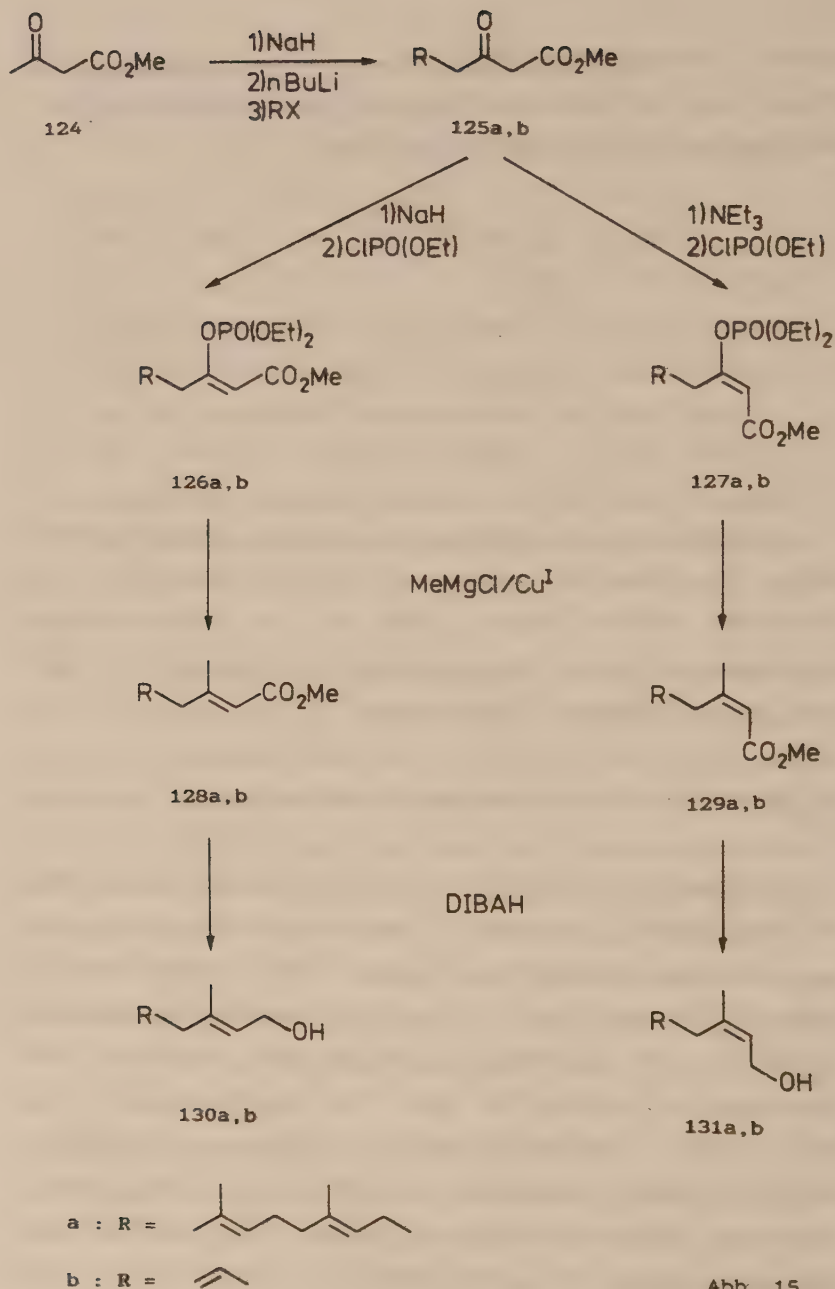


Abb. 15

Dibutylaluminiumhydrid erhält man die beiden Alkohole 130 und 131 (Abb. 44).

Die Synthese wurde mit $RX =$ Geranylchlorid durchgeführt (Reihe a in Abb.44). Geranylchlorid steht hier als Modell für das Allylchlorid 27 (Abb. 7), das bei der Moenocinolsynthese benötigt würde. Daneben wurden die Enolphosphate 126b und 127b dargestellt. Anhand deren einfacheren Spektren sollte die Stereochemie der Enolphosphate überprüft werden.

Die Alkylierung des Dianions von Methylacetoacetat gelang mit Geranylchlorid nach Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid, mit Allylbromid ohne Zusatz von Katalysatoren.⁶⁸ Bei der anschließenden Bildung der Enoether wurden bei Verwendung von Natriumhydrid als Base nur die Z-Isomeren 126a und b gefunden.⁶⁹ Mit Triethylamin als Base und N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel wurden nur die E-Isomeren 127a und b erhalten.

Die Strukturzuordnung von 126b und 127b gelang hier mit Hilfe der 1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Wegen der festgelegten räumlichen Anordnung liegt die zur Enoldoppelbindung benachbarte Methylengruppe bei dem Z-Isomeren außerhalb des Anisotropiekegels der CO-Gruppe, beim E-Isomeren jedoch innerhalb. Dies führt zu einer Tieffeldverschiebung um 0.4 ppm des entsprechenden 1H -Signals beim E-Isomeren. Außerdem findet man eine Tieffeldverschiebung (ebenfalls 0.4 ppm) des olefinischen Signals der Enoldoppelbindung beim Übergang von der Z- zur E-Konfiguration. Die Protonensignale konnten jeweils mit Hilfe einer HC-Korrelation eindeutig zugeordnet werden. Das ^{13}C -

Signal des zur Enoldoppelbindung benachbarten Kohlenstoffs liegt aufgrund des α -Effektes beim E-Isomeren um bei 4 ppm tieferer Frequenz als im Z-Isomeren. Durch Vergleich der ^1H -Spektren von 126b und 127b konnte auch die Konfiguration von 126a und 127a zugeordnet werden.

Die weiteren Reaktionsschritte wurden nur mit 127a durchgeführt. Die Substitution des Phosphatrestes gelang mit Methylmagnesiumchlorid und Kupferkatalyse unter Retention. Anschließende Reduktion mit Dibutylaluminiumhydrid führte zu Z,E-Farnesol 131a.

Diese Synthese bietet eine gute Möglichkeit zur Einführung isoprenoider Bausteine bzw. trisubstituierter Doppelbindungen. Schmidt et al. haben mit dieser Methode Teil C von 3 aufgebaut (Abb. 4).¹⁶ Im Rahmen des hier verfolgten Konzepts einer biogenetisch orientierten Synthese besteht jedoch der Nachteil, daß das Kohlenstoffgerüst nicht auf einmal, sondern in zwei Schritten eingeführt wird. Deshalb ist für diese Synthese die Methode von Moiseenkova et al. (Kapitel 4.3.) am besten geeignet.⁶⁰

5. ^{13}C -NMR-Spektren des Moenocinol

Für die Zuordnung des recht komplexen ^{13}C -NMR-Spektrums des Moenocinol existieren bis jetzt zwei Vorschläge, von Böttger¹⁷ und Coates et al.¹⁵, die sich jedoch in zwei Punkten unterscheiden. Außerdem konnte Coates insgesamt fünf Signale nicht eindeutig zuordnen. Beide Vorschläge wurden auf Grund eindimensionaler Spektren gemacht und stützen sich auf den Vergleich mit ähnlichen Teilstrukturen. Im Hinblick auf die Aufklärung der Biosynthese des Moenocinols, die durch die Verfütterung ^{13}C -markierter Vorstufen und Bestimmung des Einbauortes erfolgen soll, ist aber eine sichere und eindeutige Zuordnung der Signale notwendig. Aus diesem Grunde wurde, mit Hilfe der neuen zweidimensionalen Techniken, das Spektrum neu interpretiert. Dabei sollte auf die Heranziehung von Vergleichsverbindungen verzichtet werden.

In Abbildung 45 ist noch einmal das Moenocinol zusammen mit der Numerierung der Kohlenstoffatome aufgezeichnet.

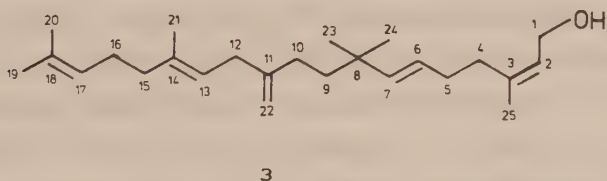


Abb. 45

Die allgemeine Strategie war, zunächst mit Hilfe des COSY-Spektrums die Signale im ^1H -NMR-Spektrum zuzuordnen. Durch

übertragen dieser Information in das HC-Korrelationsspektrum sollten dann die ^{13}C -Signale zugeordnet werden.

Aufgrund ihrer exponierten Lage konnten die Signale von CH_2 -1 (4.08, dd, $J_1 = 7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1 \text{ Hz}$) und CH_2 -12 (2.67, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$) leicht zugeordnet werden. Weiterhin fallen Signale bei 0.95 (s, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.66 (s, 3H) und 1.72 (s, 3H) auf, die zu den sechs CH_3 -Gruppen gehören dürften. Das heißt, daß neben den isochronen CH_3 -Gruppen 23 und 24 noch zwei weitere CH_3 -Gruppen zufällig isochron sind. Im Olefinbereich sind sechs Signalgruppen, die zusammen sieben Protonen entsprechen, erkennbar. Im COSY-Spektrum ist das Signal bei $\delta = 0.95$ das einzige, das keine Nebendiagonalsignale ("crosspeak") hat. Es muß deshalb CH_3 -23 und CH_3 -24 entsprechen. Crosspeaks zeigen Wechselwirkungen zwischen CH_2 -1 und 2-H und CH_3 -25 sowie zwischen CH_2 -12 und CH_2 -22, CH_3 -21 und 13-H an. Außerdem zeigt das Signal von CH_2 -12 einen crosspeak mit einem großen, wenig aufgelöstem Signalkomplex, der acht Protonen entspricht. CH_2 -22 seinerseits zeigt Wechselwirkungen mit CH_2 -10, dieses wiederum mit CH_2 -9. Das Signal von CH_2 -21 fällt mit dem Signal einer weiteren Methylgruppe zusammen, so daß dessen crosspeaks zunächst nicht weiterhelfen. Im Olefinbereich sind die Signale von 6-H und 7-H leicht zu erkennen, da nur diese Signale einen crosspeak zu einem olefinischen Signal haben dürfen. Bei der Zuordnung von 6-H und 7-H hilft das Aufspaltungsmuster. Während 7-H direkt nur mit 6-H koppelt, was zu einem Dublett führt, koppelt 6-H mit 7-H und 5-H, was zu einem doppelten Triplet führt. Durch die Wechselwirkungen mit CH_3 -19 und CH_3 -20 wurde 17-H zugeordnet. 13-H hat nur eine Wechselwirkung mit CH_3 -21.

Die Unterscheidung zwischen CH_3 -19 und CH_3 -20 ist erst mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums möglich. Das Signal von C-20 sollte aufgrund des α -Effektes (C-16) bei geringerer Frequenz (höherem Feld) erscheinen. Damit ist auch klar, daß die Signale von CH_3 -20 und CH_3 -21 zusammenfallen. Die Signale von CH_2 -4, CH_2 -5, CH_2 -15 und CH_2 -16 bilden einen wenig strukturierten Signalkomplex, so daß eine weitergehende Zuordnung zunächst nicht möglich war. Aufklärung brachte ein hochaufgelöstes COSY-Spektrum. Hier zeigt sich, daß der Signalkomplex im Prinzip aus zwei Signalgruppen, die von zwei miteinander gekoppelten Protonen herrühren, besteht, die sich teilweise überlagern. Der "rechts" liegende Signalteil (also bei niedrigerer Frequenz) zeigt crosspeaks mit den Signalen von 13-H und CH_2 -12 und muß demzufolge zu CH_2 -15 gehören. Die Mitte des Gesamtkomplexes hat crosspeaks mit den Signalen von CH_3 -19, CH_3 -20/ CH_3 -21, H-17, H-6 und H-7. Somit sollten hier die Signale von CH_2 -16 und CH_2 -5 liegen. Der linke Signalteil müßte dann zu CH_2 -4 gehören. Hiermit sind die Möglichkeiten des COSY-Spektrums ausgeschöpft.

Die noch ausstehenden Zuordnungen (Unterscheidung C-20/C-21, C-5/C-16 sowie die quarternären Kohlenstoffe) gelangen mit Hilfe eines COLOC-Spektrum.⁹⁹ Bei dieser ebenfalls zweidimensionalen Methode werden die C-H-Fernkopplungen sichtbar gemacht. Das Experiment wird auf eine bestimmte Kopplungskonstante optimiert, die in diesem Fall 5 Hz betrug. Kopplungen, die stark von diesem Wert abweichen, führen nicht zwingend zu crosspeaks.

Zunächst sei die Zuordnung der Signale der quarternären Kohlenstoffe erläutert. C-3 konnte aufgrund der Wechselwirkung

mit CH_3 -25, CH_2 -4 und CH_2 -1 zugeordnet werden. Das Signal von C-8, dem einzigen quarternären Kohlenstoffatom im aliphatischen Bereich, konnte anhand der crosspeaks mit CH_3 -23 und CH_3 -24 bestätigt werden. C-11 ist anhand der Wechselwirkung mit CH_2 -10 und CH_2 -12 identifizierbar, C-14 durch die Wechselwirkung mit CH_3 -20/ CH_3 -21 und CH_2 -12. Schließlich zeigt das Signal von C-18 crosspeaks mit CH_3 -20/ CH_3 -21 und CH_3 -19. Nun kann auch zwischen C-20 und C-21 unterschieden werden, denn nur C-20 kann eine Wechselwirkung mit CH_3 -19 haben. Aufgrund eines crosspeaks zu CH_2 -4 kann das Signal von C-5 zugeordnet werden. Leider zeigt das einzig übrigbleibende Signal, das dann zu C-16 gehören müßte, keine crosspeaks. Die Zuordnung der Signale von C-4, C-5 und C-16 bleibt daher unsicher. Die übrigen crosspeaks waren mit den bisher getroffenen Zuordnungen vereinbar.

Die Signale von C-5 und C-10 sowie C-2 und C-17 lagen so dicht beinander, daß sie in der HC-Korrelation sowie im COLOC-Spektrum nicht mehr aufgelöst wurden, sodaß eine eindeutige Zuordnung nicht möglich war. Da jedoch die zugehörigen Protonensignale eindeutig identifizierbar waren, konnten die Signale mit Hilfe zweier hochaufgelöster HC-Korrelationsspektren zugeordnet werden. Dazu wurden die spektralen Breiten in beiden Dimensionen eng begrenzt, sodaß in der C-Dimension eine digitale Auflösung von ca. 1/4 Hz/Pkt erzielt wurde. Dies reichte für eine Zuordnung der Signale aus.

Es zeigte sich, daß die auf diesem Wege getroffenen Zuordnungen mit dem Vorschlag von Böttger¹⁷ übereinstimmen.

5.1. 2E-Moenocinol

Bei der Hydrolyse des Moenomycin-Komplexes entstand eine bisher noch nicht identifizierte Verbindung, die einen geringfügig kleineren R_f -Wert (DC, Petrolether:Ethylacetat = 5:1) als Moenocinol hat. Es konnte eine für die spektroskopische Untersuchung ausreichende Menge isoliert werden. Das ^1H -NMR-Spektrum unterscheidet sich nur durch die Lage des Signals der Methylgruppe 25 von dem des Moenocinol. Dieses ist um 0.05 ppm zu niedrigeren Frequenzen verschoben. Ebenso ist das Signal von C-25 im ^{13}C -Spektrum um 7.2 ppm zu niedrigeren Frequenzen verschoben. Dabei zeigt die Substanz im Massenspektrum die gleiche Molmasse wie Moenocinol. Diese Befunde sprechen dafür, daß es sich bei dieser Verbindung um das 2-E-Isomere 132 handelt (Abb. 46).

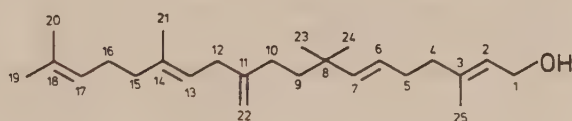


Abb. 46

Die neuen Zuordnungen des ^{13}C -Spektrums des Moenocinol, die bisherigen Vorschläge von Böttger¹⁷ sowie von Coates¹⁵ und die Zuordnung des ^{13}C -Spektrums von 2-E-Moenocinol sind in Tabelle 4 gegenübergestellt.

Zuordnung der ^{13}C -NMR-Spektren von Moenocinol
und 2-E-Moenocinol

C	neue Zuordnung	Böttger	Coates	130
1	59.0	59.1	59.0	59.3
2	124.26	124.7	125.8	123.5
3	139.7	124.7	140.5	139.4
4	32.2	32.4	32.4	31.3
5	31.32	31.4	31.8	31.0
6	125.2	125.4	125.8	125.6
7	140.7	140.8	140.5	140.2
8	35.5	35.6	30.1	35.5
9	41.3	41.6	41.8	41.4
10	31.28	31.4	35.4	31.3
11	150.0	150.0	149.6	150.1
12	34.9	35.1	35.7	34.9
13	121.9	122.1	122.5	121.9
14	136.4	136.4	136.3	136.4
15	39.7	39.9	40.1	39.7
16	26.6	26.8	27.1	26.6
17	124.33	124.4	124.6	124.2
18	131.4	131.3	131.0	131.3
19	25.7	25.7	25.8	25.6
20	17.7	17.7	17.7	17.6
21	15.9	16.0	16.0	15.9
22	108.3	108.5	108.9	108.3
23/24	27.3	27.4	27.5	27.3
25	23.4	23.5	23.3	16.2

Tabelle 4

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Erklärung für das Reaktionsverhalten cyclischer β -Ketotosylate gegenüber Natrium-methanolat in Methanol aufgezeigt werden. Cyclische β -Ketotosylate wie 32 reagieren unter diesen Bedingungen im Normalfall auf dem Wege der intramolekularen Substitution zu Produkten wie 46 und 47. Lediglich bei 5-Ringtosylaten (36) sind die sterischen Spannungen in den Übergangszuständen der intramolekularen Substitutionsreaktionen so hoch, daß die Reaktion im Sinne einer Grobfragmentierung zu dem offenkettigen Ester 42 führt. Der erste Reaktionsschritt (Abstraktion des α -Protons bzw. Angriff auf den Carbonylkohlenstoff) ist eine schnelle, vorge-lagerte Gleichgewichtsreaktion (Abb. 47).

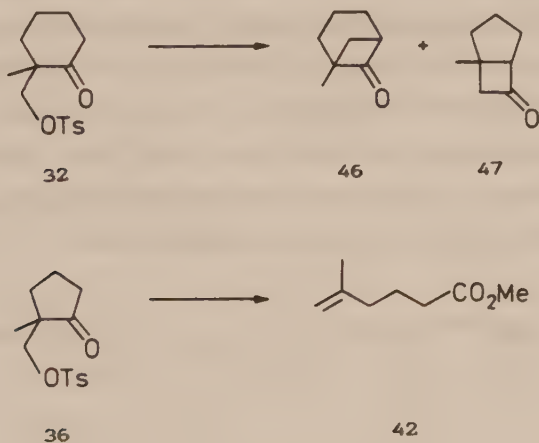


Abb. 47

Die im Syntheseplan des Moenocinol geforderte Fragmentierung

eines 7-Ringes kann durch die oxidative Fragmentierung eines geeigneten Zinnderivates realisiert werden. Diese Methode wurde an der einfachsten Verbindung dieses Typs (86) getestet (Abb. 48).

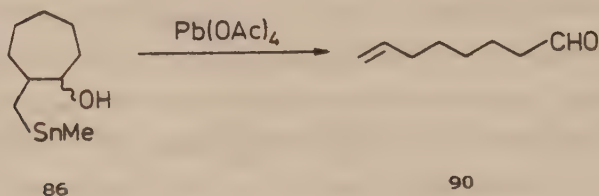


Abb. 48

Für ein geeignetes Syntheseäquivalent der endständigen C_5 -Einheit mit Z-konfigurierter Doppelbindung konnte ein effizienter Syntheseweg aufgezeigt werden. Ausgehend von Isopren und Phenylsulfinylchlorid wird die Konfiguration der Doppelbindung in einer Cycloaddition festgelegt. Zwei weitere Schritte führen zu dem gewünschten Produkt 106 (Abb. 49). Eine langsame Isomerisierung auf den Zwischenstufen beeinträchtigt die Synthese bei entsprechender Versuchsplanung nicht.

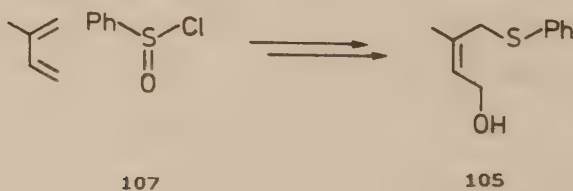


Abb. 49

Als letztes wurden die Signale des ^{13}C -NMR-Spektrum des Moenocinol mit Hilfe der neuen zweidimensionalen Techniken zugeordnet. Dabei konnte der Vorschlag von Böttger bestätigt werden.¹⁷

7. Experimenteller Teil

Verwendete Geräte, Materialien und Methoden

Die **Schmelzpunkte** wurden auf einem Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert) bestimmt. Die Werte sind korrigiert.

Die **NMR-Spektren** wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: T-60 (Fa. Varian, 60 MHz, ^1H -NMR), WP-80 (Fa. Bruker, 80 MHz, ^1H -NMR), AM-400 (Fa. Bruker, 400 MHz, ^1H -NMR; 100 MHz, ^{13}C -NMR und 2D-NMR). Als interner Standard diente TMS oder undeutertes Restlösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten gegen TMS angegeben. Das Lösungsmittel wird jeweils angegeben. Die Interpretation der Spektren erfolgte in der Regel nach 1. Ordnung. Es wurde das Tabellenwerk von *Pretsch et al.* als Hilfsmittel herangezogen.⁷⁰

Die Aufnahme der **IR-Spektren** erfolgte mit IR-Gitterspektrometern (Fa. Perkin-Elmer, Modelle 257 und 1310). Das Lösungsmittel ist jeweils angegeben. Die Konzentration betrug ca. 5-10 mg/0.2 ml Lösungsmittel. Vermessen wurden die Lösungen in Ultrasilküvetten (d = 2.00 cm) der Fa. Hellma.

Die **Massenspektren** wurden mit den Geräten MAT-CH-5 und MAT-731 (Fa. Varian) aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV. Zur GC-MS-Analyse wurde ein MAT-CH-5 mit dem Chromatographen F-20 (Fa. Perkin-Elmer) gekoppelt.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** (DC) wurden

mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Fa. Merck, Typ-60-F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm und Fa. Macherey und Nagel, Typ Alugram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Molybdato-phosphorsäure-Cer-(IV)-sulfat-Sprühreagenz (25 g Molybdato-phosphorsäure und 10 g Cer-(IV)-sulfat in 940 ml Wasser und 60 ml konz. Schwefelsäure⁷¹) und, soweit möglich, mit einem UV-Betrachter (254 nm).

Die präparative Säulenchromatographie wurde unter geringem Druck (ND-SC) mit selbst gefüllten Säulen der handelsüblichen Größen A (etwa 9 g Kieselgel), B (etwa 60 g Kieselgel) und C (etwa 240 g Kieselgel) vorgenommen. Es wurde Kieselgel der Korngröße 35-70 μm (Fa. Grace) verwendet. Die Substanzen wurden, falls möglich, im Laufmittel gelöst, sonst auf die 5-10-fache Menge Kieselgel aufgezogen, auf eine Vorsäule (3-50 g Kieselgel, 63-100 μm) gegeben und mit einer Niederdruckpumpe (Fa. Duramat) bei 0.5-2 bar eluiert. Einfache Trennungen wurden an Kieselgel der Korngröße 63-100 μm (Fa. ICN Biomedicals) unter dem Druck der überstehenden Flüssigkeitssäule durchgeführt (SC). Das Eluationsmittel ist jeweils angegeben.

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gaschromatograph Sichromat 3 (Fa. Siemens) verwendet. Es wurden AG-Kapillarsäulen benutzt. Für die präparative Gaschromatographie wurde ein Gaschromatograph PYE-104 (Fa. Philips) und ein Aerograph 920 (Fa. Varian) benutzt. Die Bedingungen sind jeweils angegeben.

Die **Elementaranalysen** wurden bei der Fa. Dornis und Kolbe in Mülheim/Ruhr angefertigt.

Für die unter **Feuchtigkeitsausschluß** durchgeführten Versuche wurden trockene Lösungsmittel nach folgenden Verfahren bereitet: Acetonitril, CH_2Cl_2 , Diisopropylamin, Toluol, Benzol, Essigester, n-Pentan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff wurden über Calciumhydrid mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann destilliert. Diethylether (im folgenden als Ether bezeichnet) und Tetrahydrofuran (THF) wurden auf die gleiche Weise mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Methanol und Ethanol wurden über Magnesiumspänen, Isopropanol über Natriumstücken erhitzt (Bildung der jeweiligen Alkoholate). Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor mehrere Stunden bei 120°C ausgeheizt und anschließend unter wechselweisem Argonüberdruck und Vakuum abgekühlt wurden. Die Eingabe der Substanzen und Reagenzien erfolgte mit der Septentechnik. Während der Reaktion wurde ein stetiger Argonüberdruck aufrecht erhalten.

Für kleine Ansätze wurden Injektionsgefäße (Fa. WGA) der handelsüblichen Größen 1, 2, 5 und 10 ml verwendet. Die Gefäße wurden durch Aluminiumkappen mit teflonkaschierter Scheibe verschlossen (Verschließzange).

Alle Eindampfoperationen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 40°C im Wasserstrahlvakuum mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und anschließendem Entfernen des Restlösungsmittels im Ölpumpenvakuum ausgeführt.

Lösungen von Lithiumdiisopropylamid (LDA) wurden nach der Vorschrift von Seebach und Enders hergestellt.⁷²

Alle angegebenen Temperaturen beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die Temperatur des umgebenden Bades. Sind keine Temperaturangaben gemacht, so ist Raumtemperatur (RT) gemeint.

Folgende Substanzen wurden vom Chemikalienhandel bezogen (Fa. Merck, Riedel de Häen, Janssen, Aldrich, Fluka):

2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester, 2-Oxo-cyclopentancarbonsäuremethylester, Iodmethan, Tosylchlorid, Dimethylaminopyridin, 2-Methylcyclohexanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon, 1-Butylmercaptan, Dibrommethan, 2,2-[Bis(methylseleno)]propan, Thalliumethylat, Cyclohexylamin, Trimethylzinnchlorid, Bleitetraacetat, Nitrosylchlorid, Thioanisol, Tributylphosphin, Cyclohexanon, Benzoylchlorid, Methacrolein, 3,4-Epoxybut-1-en, Methylacetoacetat, Allylbromid, Geraniol, Tetrabutylammoniumiodid, Diethylchlorophosphat, Methylmagnesiumchlorid-Lösung, Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung.

2,2-Dimethylcycloheptanon wurde freundlicherweise von A. Krief, Namur, 4,4-Dimethylcyclohex-2-en-1-on von D. Neunert, Bochum, und Trimethylaluminiumlösung vom Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mühlheim, zur Verfügung gestellt. Den genannten gilt mein Dank.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. R. Roth für die Durchführung und Diskussion der Kraftfeldrechnungen.

Herr Dipl.-Ing. K. Hobert wies mich in die Benutzung der GC-Geräte ein und unterstützte mich bei allen technischen Problemen. Ich bedanke mich an dieser Stelle dafür.

Herrn Dr. F. Scheidt danke ich für Rat und Hilfestellung bei der Durchführung gaschromatographischer Trennungen.

Herrn Dr. D. Dietrich und seinen Mitarbeitern, besonders Herrn H. Kühne und Herrn M. Gartmann, danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren sowie die Hilfe bei deren Diskussion.

Herrn Dr. D. Müller und seinen Mitarbeitern danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Prof. Dr. F. G. Klärner und Herrn Dipl.-Chem. U. Artschwager-Perl danke ich für die Durchführung der Hochdruckexperimente.

Dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danke ich für die Gewährung eines Graduiertenförderstipendiums.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle danken.

- zu Kap. 2.2.1. -

Darstellung von 38c

Der β -Ketoester 38c konnte nach *Böttger* und *Welzel* dargestellt werden. Die spektroskopischen Daten stimmten überein.³³

Die Darstellung der β -Ketotosylate soll am Beispiel des 6-Ring-Tosylates 32 beschrieben werden. 5- und 7-Ring wurden analog hergestellt. Die spektroskopischen Daten werden jeweils von allen Verbindungen angegeben.

Methylierung von 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester (38b)

Zu einer Suspension von 2.18 g (45.3 mmol) Natriumhydrid-Mineralölsuspension (50-60 %) in 100 ml THF wurden 5.7 ml (39.1 mmol) 38b gegeben. Nach 10 Min. wurden 7.3 ml (118 mmol) Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach 5std. Rühren mit 100 ml 5proz. Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wurde 4mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 1mal mit 5proz. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahl- und Ölpumpenvakuum eingeengt. SC (Petrolether:Ethylacetat = 10:1) ergab 5.03 g (27.3 mmol, 70 %) 39b.

1-Methyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureethylester (39b)⁷³

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.25 (t, |J| = 7 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃); 1.27 (s, 3H, CH₃); 1.39-2.17 (m, 6H, drei CH₂-Gruppen); 2.27-2.68 (m, 2H, CO-CH₂); 4.20 (q, |J| = 7 Hz, O-CH₂-CH₃).



IR: CCl₄; 1735 (C=O, Ester); 1710 (C=O, Keton) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 184 (33, M⁺); 156 (37, [M-CO]⁺); 141 (43), 55 (100).

C₁₀H₁₆O₃ (184.2) Gef. 184 (M⁺, MS)

1-Methyl-2-oxo-cyclopentancarbonsäuremethylester (39a)⁷⁴

Erzielte Ausbeute: 85 %

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.30 (s, 3H, CH₃); 1.76-2.15 (m, 3H, Ring-CH₂ und C-CH trans zu -CO₂-); 2.21-2.60 (m, 3H, CO-CH₂ und C-CH cis zu -CO₂-); 3.68 (s, 3H, CH₃).



IR: CCl₄; 1755 (C=O, Ester); 1740 (C=O, Keton) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 157 (7, [M+H]⁺); 156 (10, M⁺); 128 (95, [M-CO]⁺); 125 (25, [M-OCH₃]⁺); 113 (43); 101 (38); 97 (35); 69 (100).

$C_8H_{12}O_3$ (156.2) Gef. 156 (M^+ , MS)

1-Methyl-2-oxo-cycloheptancarbonsäureethylester (39c)⁷⁵

Erzielte Ausbeute: 50 %

1H -NMR: 60 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 1.27$ (τ , $|J| = 7$ Hz, $O-CH_2-CH_3$); 1.35 (s, 3H, CH_3); 1.47-2.33 (m, 8H, vier CH_2 -Gruppen); 2.33-2.91 (m, 2H, $CO-CH_2$); 4.18 (q, $|J| = 7$ Hz, $O-CH_2-CH_3$).



IR: CCl_4 ; 1740 ($C=O$ Ester); 1710 ($C=O$ Keton) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 198 (6, M^+); 178 (5); 170 (5, $[M-C_2H_4]^+$); 152 (32, $[M-C_2H_5OH]^+$); 41 (100)

$C_{11}H_{18}O_3$ (198.2) Gef. 198 (M^+ , MS)

Reduktion von 39b³⁰

Zu 38 ml (17.4 mmol) einer 0.46 M LDA-Lösung wurden bei $-78^\circ C$ 2.49 g (13.4 mmol) 39b, gelöst in 75 ml THF, gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei dieser Temperatur wurden 3.75 g (98.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid, suspendiert in 61 ml THF, zugegeben. Während 3std. Rühren stieg die Temperatur auf $-32^\circ C$ an. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig in 500 ml eiskalte, stark gerührte 1 N Salzsäure gegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 3mal mit Ether extrahiert. Es wurde mit 6 N Salzsäure angesäuert und über Nacht gerührt, wobei sich der

Niederschlag vollständig auflöste. Nochmals wurde 3mal mit Ether extrahiert. Da immer noch Produkt in der wässrigen Phase war, wurde 48 Std. in einem Kutscher-Steudel-Perforator extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. SC (Petrolether:Ethylacetat = 1:2) ergaben 660 mg (4.65 mmol, 34 %) des β -Hydroxyketons **40b**, sowie 230 mg (13 %) des Diols **41b**.

Bei der Umsetzung von **39a** wurde das überschüssige Lithium-aluminiumhydrid zunächst durch Einleiten von Ammoniak zerstört und dann wässrig aufgearbeitet.³¹

2-Hydroxy-2-methyl-cyclohexan-1-on (**40b**)²⁵

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.20 (s, 3H, CH₃);
 1.52-2.23 (m, 6H, drei CH₂-Gruppen);
 2.23-2.74 (m, 3H, nach Schütteln mit
 D₂O 2H, CO-CH₂ und OH); 3.50 (s, breit, 2H, CH₂-OH).



IR: CCl₄; 3680, 3550 (breit, O-H); 1705 (C=O) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 143 (1.3 [M+H]⁺); 142 (1.1, M⁺); 124 (45, [M-H₂O]⁺); 82 (100).

C₈H₁₄O₂ (142.2) Gef. 142 (M⁺, MS)

2-Hydroxymethyl-2-methyl-cyclohexan-1-ol (41b)

Sterische Einheitlichkeit und Konfiguration sind unbekannt.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.92$ (s, Feinaufspaltung (?), 3H, CH_3); 0.98-1.85 (m, 8H, vier CH_2 -Gruppen); 2.55 (s, breit, 2H, tauscht mit D_2O aus, zwei OH); 3.53-3.95 (m, 3H, CH_2 -OH und CH-OH).



IR: CCl_4 ; 3600, 3400 (O-H) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 126 (4, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$); 113 (4); 108 (13, $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$); 82 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (144.2) Gef. 126 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, MS)

2-Hydroxymethyl-2-methyl-cyclopentan-1-on (40a)²³

Erzielte Ausbeute: 68 %

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 1.02$ (s, 3H, CH_3); 1.55-2.05 (m, 5H, nach Schütteln mit D_2O , 4H, zwei CH_2 -Gruppen und OH); 2.05-2.40 (m, 2H, CO- CH_2); 3.47 und 3.59 (AB-System, $|J| = 12$ Hz, 2H, CH_2 -OH).



IR: CCl_4 ; 3635, 3460 (breit, O-H); 1730 (C=O) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 128 (28, M^+); 110 (19, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$); 97 (11); 83 (24); 82 (30); 69 (100).

$C_7H_{12}O_2$ (128.2) Gef. 128 (M^+ , MS)

2-Hydroxymethyl-2-methyl-cyclopentan-1-ol (41a)⁷⁶

cis- und trans-Isomeres

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.92 (s, 3H, CH_3);
0.98-2.15 (m, 6H, drei CH_2 -Gruppen);
2.32-2.95 (s, 2H, tauscht mit D_2O ,
aus, zwei OH); 3.53 und 3.67 (AB-System, $|J|$ = 10 Hz,
 CH_2 -OH); 3.82-3.95 (m, 1H, CH-OH).



IR: CCl_4 ; 3630, 3370 (breit, O-H) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 128 (12)^{*}; 112 (4, $[M-H_2O]^+$); 110 (6)^{*}; 97
(25); 94 (64, $[M-2H_2O]^+$); 68 (100).

* Stammt möglicherweise von einer geringen Verunreinigung an 40a.

$C_7H_{14}O_2$ (130.2) Gef. 112 ($[M-H_2O]^+$, MS)

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.98 (s, 3H, CH_3);
1.34-2.13 (m, 8H, nach Schütteln mit
 D_2O 6H, drei CH_2 -Gruppen und zwei OH);
3.40 und 3.56 (AB-Spektrum, $|J|$ = 10 Hz, 2H, CH_2 -OH);
3.98 (dd, $|J|$ jeweils = 7 Hz, 1H, CH-OH).



IR: CCl_4 ; 3610, 3360 (breit, O-H) cm^{-1} .

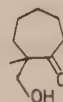
MS: m/z (%); 112 (4, $[M-H_2O]^+$); 97 (39); 94 (69, $[M-2H_2O]^+$); 79 (55); 68 (100).

$C_7H_{14}O_2$ (130.2) Gef. 112 ($[M-H_2O]^+$, MS)

2-Hydroxymethyl-2-methyl-cycloheptan-1-on (40c)

Erzielte Ausbeute: 38 %

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.15 (s, 3H, CH_3);
 1.26-1.27 (m, 8H, vier CH_2 -Gruppen);
 2.20-2.88 (m, 3H, nach Schütteln mit
 D_2O 2H, CO- CH_2 und OH); 3.39 und 3.72 (AB-System,
 $|J|$ = 11 Hz, 2H, CH_2 -OH).



IR: CCl_4 ; 3630, 3480 (breit, O-H) cm^{-1} .

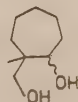
MS: m/z (%); 138 (38, $[M-H_2O]^+$); 126 (12); 71 (52); 69 (78); 56 (100).

$C_9H_{16}O_2$ (156.2) Gef. 138 ($[M^+-H_2O]$, MS)

2-Hydroxymethyl-2-methyl-cycloheptanol (41c)

cis- und trans-Isomeres

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.01 (s, 3H, CH_3); 1.10-2.05 (m, 10H, fünf CH_2 -Gruppen); 2.20-2.90 (breit, 2H, tauscht mit D_2O aus, zwei OH); 3.31 und 3.69 (AB-System, $|J|$ = 12.5 Hz, 2H, CH_2 -OH); 3.75 ("s", 1H,



CH-OH).

IR: CCl_4 ; 3630, 3470 (breit, O-H) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 140 (4, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$); 122 (15, $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$); 107 (30); 97 (40); 96 (40); 81 (43); 69 (52); 56 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$ (158.2) Gef. 140 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, MS)

Tosylierung von 40b³²

Zu 224 mg (1.57 mmol) 40b, gelöst in 10 ml CH_2Cl_2 , wurden nacheinander 444 μl (3.2 mmol) Triethylamin, 40 mg (0.16 mmol) Dimethylaminopyridin und 330 mg (1.7 mmol) Tosylchlorid gegeben. Nach 24std. Rühren wurde das Reaktionsgemisch zu 5proz. Ammoniumchloridlösung gegeben. Die wässrige Phase wurde 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 3mal mit 5proz. Ammoniumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Wasserstrahl- und Ölpumpenvakuum wurde chromatographisch (ND-SC, Petrolether:Ethylacetat = 10:1) getrennt. Es wurden 400 mg (1.35 mmol, 86 %) des Tosylates 32 erhalten.

2-Methyl-2-[p-toluolsulfonyloxymethyl]-cyclohexanon (32)^{25,77}

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CD_3OD ; δ = 1.08 (s, 3H, C- CH_3); 1.63-1.77 (m, 5H, Ringprotonen); 1.87-1.93 (m, 1H, Ringproton); 2.17-2.23 (m, 1H, CO-CH); 2.43-2.48 (m, 1H, CO-CH);



2.45 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.97 und 4.01 (AB-System, |J| = 9.5 Hz, 2H, CH₂-OTs); 7.44 und 7.76 (AA'BB'-System, 4H, vier arom. H).

¹³C-NMR: 100 MHz, CD₃OD; δ = 20.6 (C-CH₃); 21.6 (Ar-CH₃); 21.6 (CH₂-CH₂-CH₂-CO); 28.0 (CH₂-CH₂-CO); 36.6 (CH₂-C(CH₃)-CO); 39.4 (CH₂-CO); 49.7 (CO-C(CH₃)-); 75.7 (CH₂-OTs); 129.0 (o-C's zur SO₃-Gruppe); 131.1 (o-C'c zur CH₃-Gruppe); 134.0 (C-SO₃ im Aromaten); 146.6 (C-CH₃ im Aromaten); 214.0 (CO).

IR: CCl₄; 1705 (C=O); 1595 (C=C, Aromat); 1370 (ν_{as} SO₂); 1185, 1175 (ν_s SO₂) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 296 (0.1, M⁺); 254 (1.3); 155 (16, Ts⁺); 141 (13, [M-Ts]⁺); 124 (44); 96 (100).

C₁₅H₂₀O₄S (296.4) Gef. 296 (M⁺, MS)

2-Methyl-2-[p-toluolsulfonyloxymethyl]-cyclopentanon (36)⁷⁶

erzielte Ausbeute: 64 %

¹H-NMR: 400 MHz, CD₃OD; δ = 0.95 (s, 3H, C-CH₃); 1.75-1.82 (m, 1H, Ringproton); 1.82-1.96 (m, 2H, Ringprotonen); 2.03-2.10 (m, 1H, Ringproton); 2.11-2.19 (m, CO-CH); 2.25-2.34 (m, 1H, CO-CH); 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.84 und 3.95 (AB-Spektrum, |J| = 9.2 Hz, 2H, CH₂-OTs); 7.43-7.75 (AA'BB'-System, 4H, vier arom.



H).

^{13}C -NMR: 100 MHz, CD_3OD ; δ = 19.5 ($\text{C}-\text{CH}_3$); 19.5 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$); 21.6 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$); 33.8 ($\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}$); 38.5 (CH_2-CO); 49.6 ($\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)-$); 74.5 (CH_2-OTs); 129.0 (o-C's zur SO_3 -Gruppe); 131.1 (o-C's zur CH_3 -Gruppe); 133.9 (C- SO_3 im Aromaten); 146.7 (C- CH_3 im Aromaten); 221.4 (CO).

IR: CCl_4 ; 1740 ($\text{C}=\text{O}$); 1605 ($\text{C}=\text{C}$, Aromat); 1370 ($\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$); 1185, 1175 ($\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$) cm^{-1} .

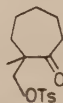
MS: m/z (%); 155 (16, Ts^+); 127 (16, $[\text{M}-\text{Ts}]^+$); 110 (100, $[\text{M}-\text{HOTs}]^+$); 91 (90).

Schmp.: 66-67 $^{\circ}\text{C}$ (aus Petrolether/Ethylacetat, Lit.⁷⁶: = 65-67 $^{\circ}\text{C}$)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (282.4) Gef. 127 ($[\text{M}-\text{Ts}]^+$, MS)

2-Methy-2-[p-toluolsulfonyloxymethyl]-cycloheptanon (37)

^1H -NMR: 400 MHz, CD_3OD ; δ = 1.05 (s, 3H, CH_3); 1.43-1.68 (m, 7H, Ringprotonen); 1.87 (ddd, $|J_1|$ = 15 Hz, $|J_2|$ = 10 Hz, $|J_3|$ = 1 Hz, 1H, Ringproton); 2.38-2.45 (m, 1H, CO-CH); 2.47 (s, 3H, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2.51-2.60 (m, 1H, CO-CH); 3.95 und 4.00 (AB-System, $|J|$ = 10 Hz, 2H, CH_2-OTs); 7.44 und 7.77 (AA'BB'-System, 4H, vier arom. H).



^{13}C -NMR: 100 MHz, CD_3OD ; δ = 21.4 (Ar-CH_3 , C-CH_3); 25.1; 27.2; 31.2; 33.9 ($\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)-}$); 41.6 ($\text{CH}_2\text{-CO}$); 51.9 ($\text{CO-C(CH}_3\text{)}$); 75.3 ($\text{CH}_2\text{-OTs}$); 128.9 (o-C's zur SO_3^- -Gruppe); 131.0 (o-C's zur CH_3 -Gruppe); 133.8 (C-SO_3); 146.5 (C-CH_3), 216.4 (CO).

IR: CCl_4 ; 1695 (C=O); 1370 ($\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$); 1190, 1180 ($\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$) cm^{-1} .

MS: m/z (%): 155 (21, Ts^+ , $[\text{M-Ts}]^+$); 138 (60); 123 (12); 109 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (310.4) Ber. C 61.91 % H 7.14 %

Gef. C 61.98 % H 7.10 %

- zu Kap. 2.2.2. -

Reaktionen der Tosylate 36, 32 und 37 mit Natriummethanolat

Die Reaktion wird am Beispiel von 32 beschrieben. Mit 5- und 7-Ringtosylat 36 und 37 wurde die Reaktion analog durchgeführt (gleiche Konzentrationen).

390 mg (1.3 mmol) 32 wurden in 6.5 ml MeOH gelöst und in ein Druckgefäß gegeben. 6.6 ml 0.7 M Natriummethanolatlösung in Methanol wurden zugegeben und das geschlossene Druckgefäß wurde auf 90 °C erhitzt. Nach 30 Min. (36 2 Std., 37 15 Std.) wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit 100 ml Ether aufgenommen

und mit 100 ml 5proz. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde 2mal mit Ammoniumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Verhältnis der Reaktionsprodukte wurde nun gaschromatographisch bestimmt. Zur präparativen Isolierung und Strukturaufklärung der Reaktionsprodukte wurde nach Filtration das Lösungsmittel weitestgehend abdestilliert. Der Rückstand wurde durch präparative GC getrennt. Im Falle von 36 und 37 wurde flüssigchromatographisch (Pentan:Ether = 20:1) getrennt. Die zusammengefaßten Fraktionen wurden dann destillativ eingeeengt und durch präparative GC vom letzten Lösungsmittel befreit.

Fragmentierung von 36

Bedingungen der analytischen GC:

Säule : OV 17, 40 m, Durchmesser 0.28 mm
 Ofentemperatur : 100 °C
 Injektortemperatur: 120 °C
 Detektortemperatur: 200 °C Detektortyp: FID
 Trägergas : H₂ Vordruck : 0.6 bar

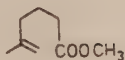
Es wurden drei Substanzen beobachtet:

Retentionszeit	4.6 Min.	10 %	44
"	5.2 Min.	18 %	43
"	7.8 Min.	63 %	42

Außerdem wurden 7 Substanzen < 1.5 % beobachtet, die nicht isoliert wurden.

5-Methyl-5-hexencarbonsäuremethylester (42)⁷⁸

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.69 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, CH₃); 1.74 (quint, |J| = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 2.01 (t, |J| = 7.5 Hz, 2H, =C-CH₂); 2.27 (t, |J| = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CO₂); 3.62 (s, 3H, O-CH₃); 4.62 und 4.69 (je 1H, Feinaufspaltung erkennbar, =CH₂).



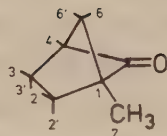
¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 22.1, 22.7 (H₃C-C= und C-CH₂-C); 33.4 (C-CO₂C); 37.0 (=C-CH₂); 51.4 (O-CH₃); 110.6 (H₂C=); 144.7 (=C<); 174.1 (-CO₂-).

IR: CDCl₃; 3070 (olef. C-H); 1740 (C=O, Ester); 1645 (>C=CH₂); 890 (>C=CH₂, 6 oop) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 142 (12, M⁺); 127 (2, [M-CH₃]⁺); 111 (22, [M-OCH₃]⁺); 110 (13); 82 (81); 74 (95); 43 (100).

C₈H₁₄O₂ (142.2) Gef. 142 (M⁺, MS)

1-Methyl-bicyclo[2.1.1]hexan-5-on (43)



Die Charakterisierung erfolgte durch NMR-Spektroskopie (^1H -, ^{13}C -, DEPT, COSY und CH-Korrelation): 400/100 MHz, CDCl_3 :

C	δ (^1H)		δ (^{13}C)	crossspeaks im COSY
1			61.55	
2	1.59-1.73 m		27.15	H-3, H-3', H-2', und H-6
3	1.73-1.90 m		22.43	H-4, H-2, H-2', H-3', und H-6
4	2.80-2.84 m		53.10	H-3, H-3', H-6 und H-6'
5			201.92	
6	1.38-1.47 m		33.00	H-4, H-2 und H-3
7	1.21 s		11,85	

IR: CDCl_3 ; 1775 (C=O) cm^{-1}

MS: m/z (%); 111 (5, $[\text{M}+\text{H}]^+$); 110 (10, M^+); 82 (51, $[\text{M}-\text{CO}]^+$); 69 (45); 67 (99); 55 (96); 41 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$ (110.2) Gef. 110 (M^+ , MS)

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp.: 153-154 $^{\circ}\text{C}$ (aus Ethanol)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (290.3) Ber. C 53.78 % H 4.86 %
Gef. C 53.83 % H 4.90 %

1-Methoxy-2-methyl-cyclopenten (44)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; δ = 1.62-1.68 (m, 2H, CH_2); 1.71 ("sept", $|J|$ = 1 Hz, 3H, $=\text{C}-\text{CH}_3$); 2.12-2.19 und 2.19-2.26 (je m, 2H, $=\text{C}-\text{CH}_2$ und $=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2$); 3.38 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$).



IR: CDCl_3 ; 1690 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 112 (56, M^+); 111 (65, $[\text{M}-\text{H}]^+$); 97 (96, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); 81 (44, $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$); 79 (46); 41 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$ (112.2) Gef. 112 (M^+ , MS)

Bei Behandeln mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin/Schwefelsäure in Ethanol wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 2-Methyl-cyclopentanon erhalten:

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.30 (d, 3H, CH_3); 1.50-2.34 (m, 4H, Ringprotonen); 2.35-2.91 (m, 3H, $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{N})-\text{CH}$); 7.98 (d, $|J|$ = 7 Hz, 1H, arom. H); 8.30 (dd, $|J_1|$ = 7 Hz, $|J_2|$ = 2 Hz, 1H, arom. H); 9.13 (d, $|J|$ = 2 Hz, 1H, arom. H); 10.80 (s, breit, 1H, NH).

IR: CDCl_3 ; 3310 (N-H); 1610 und 1590 (arom. C-C, C=N); 1500 (arom. C-C) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 278 (35, M^+); 252 (19); 247 (8); 199 (11);
152 (19); 111 (24, Aromat⁺); 99 (41); 81 (71); 69
(70); 55 (100).

Schmp.: 151-153 °C (aus Ethanol, Lit.⁷⁹: 153-154)

Fragmentierung von 32:

Bedingungen der analytischen GC:

wie bei 36

Es wurden fünf Substanzen beobachtet:

Retentionszeit	6.6 Min.	8.0 %	
"	7.3 Min.	1.1 %	48
"	18.1 Min.	50.7 %	47
"	10.0 Min.	39.1 %	46
"	13.5 Min.	1.1 %	45

Bedingungen der präparativen GC:

Säule : 20 % Carbowax 20M auf Chromosorb
P-NAW, 60/80 mesh, 2.4 m x 7 mm

Ofentemperatur : 80 °C

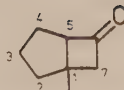
Injektortemperatur: 115 °C

Detektortemperatur: 120 °C Detektortyp: WLD

Trärgas : He Gasstrom : 150 ml/min

1-Methyl-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on (47)²⁵

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.42 (s, 3H, CH₃); 1.47-1.60 (m, 1H, Kopplung mit CH₂-4 und Protonen mit Signal bei 1.76-1.92, Ringproton); 1.60-1.72 (m, 2H, Kopplung mit 5-H und Protonen mit Signalen bei 1.47-1.60, 1.76-1.92 und 1.92-2.00, CH₂-4); 1.76-1.92 (m, 2H, Kopplung mit CH₂-4 und Protonen mit Signalen bei 1.47-1.60 und 1.92-2.00, Ringproton); 1.92-2.00 (m, 1H; Kopplung zu CH₂-4 und Protonen mit Signal bei 1.76-1.92, Ringproton), 2.68 (1H, Kopplung mit 5-H, 7'-H, 7-H); 2.82 (1H, Kopplung mit 5-H, 7-H, 7'-H); 2.97-3.02 (m, 1H, Kopplung mit CH₂-4, 7-H, 7'-H, H-5).



Bei Berechnung als ABX-Spektrum ergeben sich folgende Kopplungskonstanten: $|J_{7,7'}| = 20$ Hz, $|J_{5,7}| = 1.9$ Hz, $|J_{5,7'}| = 6.1$ Hz.

Die Kopplungspartner wurden aus einem COSY-Spektrum ermittelt.

IR: CDCl₃; 1760 (C=O) cm⁻¹.

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z, (%); 124 (1.8, M⁺); 109 (1.0, [M-CH₃]⁺); 96 (14, [M-CO]⁺); 82 (81, [M-CH₂CO]⁺); 81 (82); 67 (100).

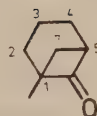
C₈H₁₂O (124.2) Gef. 124 (M⁺, MS)

1-Methyl-bicyclo[3.1.1]heptan-6-on (46)²⁵

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.05 (s, 3H,

CH₃); 1.50-1.66 (m, 2H, 2-H und

4-H, rechter Signalteil: Kopplung



mit 2'-H, CH₂-7 und schwach 3'-H, linker Signalteil:

Kopplung mit 3-H, 4'-H, 5-H und schwach 3'-H); 1.68-

1.81 (m, 2H, 4'-H und 2'-H, rechter Signalteil:

Kopplung mit 4-H, 5-H, 7-H und schwach 3'-H, linker

Signalteil: Kopplung mit 2-H, 3-H und schwach 3'-H);

1.95-2.05 (m, 1H, 3'-H, Kopplung mit 3-H und schwach

2-H, 2'-H, 4-H, 4'-H); 2.10-2.24 (m, 3H, 3-H und CH₂-

7, rechter Signalteil: Kopplung mit 2'-H, 3'-H und 4-

H, linker Signalteil: Kopplung mit 2-H, 4'-H und 5-

H); 2.97-3.03 (m, 1H, 5-H, Kopplung mit 4-H, 4'-H und

CH₂-7).

Die Kopplungspartner wurden aus einem COSY-Spektrum ermittelt.

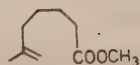
IR: CDCl₃; 1755 (C=O) cm⁻¹.

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 124 (2.3, M⁺); 109 (0.6, [M-CH₃]⁺); 96 (28, [M-CO]⁺); 82 (30); 81 (100); 67 (52).

C₈H₁₂O (124.2) Gef. 124 (M⁺, MS)

6-Methyl-6-heptensäuremethylester (45)²⁵

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.46 (quint, $|J|$ = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, CH₂); 1.61 (quint, $|J|$ = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, CH₂); 1.68 (s, 3H, =C-CH₃); 2.01 (t, $|J|$ = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, =C-CH₂-); 2.32 (t, $|J|$ = 7.5 Hz, 2H, CH₂CO); 3.65 (s, 3H, O-CH₃); 4.65 und 4.68 (je s, Feinaufspaltung erkennbar, 1H, =CH₂); 1.79 (t, $|J|$ = 7.5 Hz) und 3.46 (q, $|J|$ = 7.5 Hz): Et₂O.
0.75-0.83 (m), 1.03 (d, $|J|$ $\approx$ 7 Hz), 1.22 (s) und 1.55 (s): Verunreinigungen.



IR: CDCl₃; 1730 (C=O) cm⁻¹.

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 156 (4, M⁺); 125 (10, [M-OCH₃]⁺); 124 (18); 82 (100).

C₉H₁₆O₂ (156.2) Gef. 156 (M⁺, MS)

Fragmentierung von 37

Bedingungen der analytischen GC:

Säule : OV 17, 10 m Durchmesser: 0.28 mm
Ofentemperatur : 50 °C
Aufheizrate : 5 °C/Min
Endtemperatur : 200 °C
Injektortemperatur: 100 °C
Detektortemperatur: 250 °C Detektortyp: FID
Trägergas : H₂ Vordruck : 0.15 bar

Es wurden vier Substanzen beobachtet:

Retentionszeit	6.1 Min.	36 %	51
"	8.6 Min.	20 %	50
"	8.9 Min.	31 %	49
"	13.3 Min.	13 %	52

1-Methyl-bicyclo[4.1.1]octan-7-on (49)²⁶

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.15 (s, 3H, CH₃); 1.37-2.04 (m, 10H, fünf CH₂-Gruppen); 3.08-3.39 (m, 1H, CH-CO).



IR: CDCl₃; 1760 (C=O) cm⁻¹.

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 138 (19, M⁺); 123 (3, [M-CH₃]⁺); 110 (35, [M-CO]⁺); 96 (47); 95 (79); 82 (44); 81 (100).

$C_9H_{14}O$ (138.2) Gef. 138 (M^+ , MS)

1-Methyl-8-oxabicyclo[5.2.0]non-6-en (50)

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.50 (s, 3H, CH_3);
1.13-2.18 (m, Ringprotonen), 4.21 und
4.39 (AB-System, $|J|$ = 4.5 Hz, 2H,
 CH_2-O); 4.74 (dd, $|J_1|$ = 8 Hz, $|J_2|$ = 5 Hz, 1H, C=CH).



IR: $CDCl_3$: 1715 (C=C-O); 1150, 1080 (C-O-C) cm^{-1} .

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 138 (65, M^+); 123 (12, $[M-CH_3]^+$); 93 (100, $[M-CH_3-CH_2O]^+$).

$C_9H_{14}O$ (138.2) Gef. 138 (M^+ , MS)

2-Methylcycloheptan-1-on (51)⁸⁰

Die Substanz war verunreinigt, erwies sich aber als identisch nach GC und spektroskopischen Daten mit einer auf anderem Wege (Cycloheptanon, LDA, Iodmethan) hergestellten Vergleichsverbindung. Es sind die Daten der Vergleichsverbindung angegeben.

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.08 (d, 3H, $|J|$ = 7Hz, CH_3); 1.20-2.10 (m, 8H, Ringprotonen); 2.33-2.83 (m, 3H, CH-CO- CH_2).



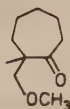
IR: CDCl_3 ; 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 126 (39, M^+); 98 (66, $[\text{M}-\text{CO}]^+$), 55 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ (126.2) Gef. 126 (M^+ , MS)

2-Methoxymethyl-2-methyl-cycloheptan-1-on (52)

^1H -NMR: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.04 (s, 3H, CH_3);
1.16-2.69 (m, 8H, vier CH_2 -Gruppen);
2.30-2.69 (m, 2H, $\text{CO}-\text{CH}_2$); 3.28 (s, 3H,
 $\text{O}-\text{CH}_3$); 3.32 und 3.33 (zusammen 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $|\text{J}_{\text{AB}}|$
konnte nicht bestimmt werden).



IR: CDCl_3 ; 1690 ($\text{C}=\text{O}$); 1110 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 170 (26, M^+); 155 (5, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); 138 (57, $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$), 127 (40, $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$); 45 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.2) Gef. 170 (M^+ , MS)

- zu Kap. 2.3.2. -

2-Hydroxymethylen-6-methylcyclohexanon (71)

Hergestellt nach Lit.³⁵ (64 % Ausbeute)

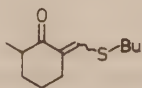
¹H-NMR: 60 MHz, CDCl₃; δ = 1.23 (d, J = 8 Hz, 3H, -CH₃); 1.50-2.07 (m, 4H, zwei CH₂-Gruppen); 2.20-2.70 (m, 3H, CH₂-C= und CH-CO); 8.60 (s, 1H, =CH-O); 14.50 (s, breit, tauscht mit D₂O aus, =C-OH).



2-n-Butylthiomethylen-6-methylcyclohexanon (72)

Hergestellt aus 71 nach Lit.³⁶ (95 % Ausbeute)

¹H-NMR: 60 MHz, CDCl₃; δ = 0.70-1.03 (m, 3H, CH₂-CH₃); 1.13 (d, |J| = 7 Hz, 3H, CH-CH₃); 1.30-2.60 (m, 11H, CH-CH₃ und fünf CH₂-Gruppen); 2.83 ("t", |J| = 7 Hz, 2H, S-CH₂); 7.47 (t, J = 2Hz, 1H, =C(-S)-H).

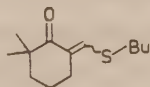


IR: CCl₄; 1660 (C=O), 1540 (C=C) cm⁻¹.

2-n-Butylthiomethylen-6,6-dimethylcyclohexanon (73)

Hergestellt aus 72 nach Lit.³⁶ (87 % Ausbeute)

¹H-NMR: 60 MHz, CDCl₃; δ = 0.77-1.07 (m, 3H, CH₂-CH₃); 1.13 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1.30-1.87 (m, 8H, vier CH₂-Gruppen); 2.33-2.53 (m, 2H, CH₂-C=); 2.83 ("t", |J| = 7



Hz, 2H, S-CH₂); 7.43 (t, |J| = 2 Hz, 1H, =C-H).

IR: CCl₄; 1660 (C=O); 1540 (C=C) cm⁻¹.

2,2-Dimethylcyclohexanon (65)

Hergestellt aus 73 nach Lit.³⁶ (Ausbeute 57 %)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.02 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1.50-1.88 (m, 6H, drei CH₂-Gruppen); 2.31 ("t", |J| = 6.5 Hz, 2H, CO-CH₂).



IR: CCl₄; 1700 (C=O) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 126 (24, M⁺); 82 (100).

C₈H₁₄O (126.2) Gef. 126 (M⁺)

Hydrierung von 4,4-Dimethylcyclohex-2-en-1-on (75)³⁹

5.0 g (40 mmol) 57 wurden in 100 ml Ethylacetat gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) hydriert. Nach 1.5 Std. war der Sollverbrauch Wasserstoff (1 l) aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert und der Rückstand über eine Filtersäule (10 g, Ethylacetat) gereinigt. Aus dem Eluat fielen nach Einengen und Kühlen weiße Kristalle aus. Aus der Mutterlauge fielen durch weiteres Einengen nochmals Kristalle aus. Das vereinigte Roh-

produkt wurde im Kugelrohrföfen destilliert (400 Pa, 110 °C). Es wurden 3.7 g (29 mmol, 73 %) 47 erhalten.

4,4-Dimethylcyclohexan-1-on (74)³⁹

Schmp. 43 °C (nach Destillation, Lit.³⁹: 41-43 °C)

¹H-NMR: 60 MHz, CDCl₃; δ = 1.12 (s, 6H C(CH₃)₂); 1.67 (t, J = 7 Hz, 4H, zwei C-CH₂-C); 2.40 (t, J = 7 Hz, 4H, zwei CH₂-CO).



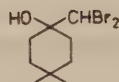
IR: CCl₄; 1700 (C=O) cm⁻¹.

Darstellung von 76³⁸

1.0 g (8 mmol) 4,4-Dimethylcyclohexanon und 1.1 ml (16 mmol) Dibrommethan wurden in 16 ml THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Während 20 Min. wurden 16 mmol LDA (in THF gelöst, vorgekühlt auf -78 °C) zugetropft. Nach 1.5 Std. bei -78 °C wurden 1.5 ml Essigsäure, gelöst in 15 ml THF und gekühlt auf -78 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Die wässrige Phase wurde 3mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 3mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Wasserstrahl- und Ölpumpenvakuum verblieben 2 g oranges Öl. SC an 100 g Kieselgel (Petrolether:Ethylacetat = 30:1) ergaben 2.15 g (7.2 mmol, 90 %) des gewünschten Produktes.

1-(Dibrommethyl)-1-hydroxy-4,4-dimethylcyclohexan-1-on (76)

$^1\text{H-NMR}$: 60 MHz, CCl_4 ; δ = 0.85 und 0.93 (s, je 3H, zwei CH_3 -Gruppen); 1.11-1.80 (m, 8H, vier CH_2 -Gruppen); 1.83 (s, 1H, tauscht mit D_2O aus, OH); 5.63 (s, 1H, CHBr_2).



IR: CCl_4 ; 3550 (O-H); 680 (C-Br) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 265 (0.7 $[\text{M}-33]^+$); 171 (0.6 $[\text{CHBr}_2]^+$); 127 (100, $[\text{M}-\text{CHBr}_2]^+$); 109 (30).

Alle Br- bzw. Br_2 -haltigen Ionen zeigen korrekte Isotopenverteilung.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}$ (300.0 für Isotopenmischung) Gef. 265 (MS)

Darstellung von 4,4-Dimethylcycloheptanon (68)³⁷

2.15 g (7.2 mmol) 76 wurden in 20 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Während 40 Min. wurden 9.5 ml (15 mmol) n-Butyllithiumlösung zugetropft, anschließend wurde 30 Min. bei -78°C gerührt. Nach Entfernen des Kältebades wurde weitere 15 Min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 ml eiskalte 0.7 N HCl gegeben. Die wässrige Phase wurde 3mal mit Ether, die vereinigten organischen Phasen wurden 3mal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck weitgehend entfernt und der Rückstand an 100 g Kieselgel (Pentan:Ether = 25:1) getrennt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen (IR-

Bande bei 1705 cm^{-1}) wurden zusammengefaßt, eingeeengt und durch präparative GC weiter gereinigt.

Bedingungen der präparativen GC:

Säule : 3 % Silicon OV 101 auf Chromosorb W-HP
60/80 mesh, 2 m x 7 mm, ca 1800 Böden.
Ofentemperatur : $100\text{ }^{\circ}\text{C}$
Aufheizrate : $7\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{Min.}$
Endtemperatur : $180\text{ }^{\circ}\text{C}$
Injektortemperatur: $170\text{ }^{\circ}\text{C}$
Detektortemperatur: $175\text{ }^{\circ}\text{C}$ Detektortyp: FID Split 1:100
Trärgas : N_2 Strom : 45 ml/Min.

Die Fraktion mit der Retentionszeit von 7.1 Min. enthielt das gewünschte Produkt. Es konnten 43 mg reines 68 erhalten werden.

4,4-Dimethylcycloheptanon (68)⁸¹

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.92$ (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.33-1.86 (m, 6H, drei CH_2 -Gruppen); 2.30-3.54 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$).



IR: CDCl_3 ; $1690\text{ (C=O)}\text{ cm}^{-1}$.

MS: aus GC-MS-Kopplung, m/z (%); 140 (24, M^+); 125 (14); 112 (9, $[\text{M-CO}]^+$); 41 (100).

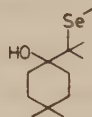
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ (140.2) Gef. 140 (M^+ , MS)

Darstellung des 8-Hydroxyselenid 80

300 μ l 2,2-[Bis(methylseleno)]propan 78 wurden in 2 ml THF gelöst und bei -78°C mit 1.6 ml (1,6 mmol) einer 1.6 M n-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Nach 40 Min. Rühren wurden 200 mg (1.58 mmol) 4,4-Dimethylcyclohexanon 74, gelöst in 1 ml THF, zu der klaren gelben Lösung gegeben. Nach 2.5 Std. Rühren bei -78°C wurden 2 ml 5proz. Ammoniumchloridlösung zugegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 3mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 1mal mit 5proz. Ammoniumchloridlösung und 2mal mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulen-chromatographisch getrennt (Petrolether:Ethylacetat = 15:1). Es wurden 325 mg (1.23 mmol, 78 %) 80 erhalten.

1-(1-Methyl-1-methylseleno-ethyl)-4,4-dimethylcyclohexan-1-ol (80)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.85 und 0.93 (jeweils s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.08-1.30 (m, 2H, Ringprotonen); 1.48 (s, 6H, $\text{Se-C}(\text{CH}_3)_2$); 1.52-1.69 (m, 6H, Ringprotonen); 1.88 (s, 1H, tauscht mit D_2O aus, OH); 2.03 (s, 3H, Se-CH_3).



IR: CCl_4 ; 3600, 3500 (OH) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 264 (7.4, M^+); 169 (18, $[M-SeCH_3]^+$); 151 (22); 138 (83, $[(CH_3)_2CH-Se-CH_3]^+$); 127 (44, $[M-138]^+$); 109 (54); 95 (50); 41 (100).

Alle Se-haltigen Ionen zeigen korrekte Isotopenverteilung. Es ist jeweils der Hauptpeak (^{80}Se) angegeben.

$C_{12}H_{24}OSe$ (263.3) Ber.: C 54.74 %, H 9.19 %

Gef.: C 54.80 %, H 9.20 %

Umlagerung von 80 zum Keton 69

315 mg (1.2 mmol) 80 wurden in 5 ml Chloroform gelöst und mit 475 μ l (6.7 mmol) Thalliummethylat versetzt. Nach 2.5 Std. wurden zu der inzwischen dunklen Suspension zunächst 3 ml Ether, dann 10 ml Wasser gegeben. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase nach Trocknen über Magnesiumsulfat im Wasserstrahlvakuum vorsichtig eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (40 g Kieselgel, Pentan:Ether = 40:1) ergab 143 mg (0.85 mmol, 71 %) 69.

2,2,5,5-Tetramethylcycloheptanon (69)

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.95 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.05 (s, 6H, $CO-C(CH_3)_2$); 1.14-1.75 (m, 8H, vier CH_2 -Gruppen); 2.35-2.58 (m, $CO-CH_2$).



IR: CCl_4 ; 1700 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 168 (27, M^+); 153 (10, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); 150 (9); 140 (8, $[\text{M}-\text{CO}]^+$); 99 (56); 81 (98); 43 (100); 41 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ (168.3) Ber.: C 78.51 %, H 11.98 %

Gef.: C 78.48 %, H 11.87 %

- zu Kap. 2.3.3. -

Bestimmung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Natriumborhydrid-Reduktion der cyclischen Ketone 63 und 65-69⁴⁵

Äquimolare Mengen (0.1 mmol) Cycloheptanon 66 und eines weiteren Ketons, sowie 5 mg eines geeigneten Standards für die gaschromatographische Untersuchung wurden in 1 ml Isopropanol gelöst und mit 0.5 Äquivalenten einer ca. 0.1 M Lösung von Natriumborhydrid (umkristallisiert aus Diglym)⁸² in Isopropanol (frisch hergestellt, Gehalt durch Zersetzung mit 2 N Salzsäure und gasvolumetrischer Bestimmung des entstandenen Wasserstoffs genau bestimmt) versetzt. Nach 20 Std. Rühren bei 25 °C (Thermostat) wurde 1 ml 0.1 N Salzsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eduktgemisch und das Produktgemisch wurden gaschromatographisch analysiert. Zur Mittelwertbildung wurden je 3 Bestimmungen durchgeführt.

Bedingungen der GC:

Säule : OV 17, 10 m x 0.28 mm
Ofentemperatur : 50 °C
Aufheizrate : 5 °C/Min.
Endtemperatur : 115 °C
Injektortemperatur: 100 °C
Detektortemperatur: 250 °C Detektortyp: FID
Trärgas : H₂ Vordruck : 0.15 bar

Bestimmung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten:

Die Peakflächen der Chromatogramme wurden auf die Fläche des Standards normiert. Dann wurde für beide Ketone der Umsatz berechnet ($\text{Umsatz} = 1 - (\text{Fläche vor Reaktion} / \text{Fläche nach Reaktion})$). Die Umsätze verhalten sich zueinander wie die Reaktionsgeschwindigkeiten. An dieser Stelle wurde ggf. eine Korrektur für geringfügige Mengenabweichungen der eingesetzten Ketone vorgenommen.

Ergebnis:

Verbindung	Retentions- zeit	rel. Geschwindigkeits- konstante
63	5.4 Min.	1.2
65	5.4 Min.	59.0
66	6.8 Min.	13.0
67	7.8 Min.	1.0
68	9.9 Min.	17.8
69	10.5 Min.	1.5
Decan	3.1 Min.	
Undecan	5.0 Min.	
Dodecan	7.7 Min.	

- zu Kap. 2.3.4. -

Bestimmung der relativen Geschwindigkeitskonstanten der Trimethylsilylenoletherbildung der cyclischen Ketone 63 und 65-69⁴⁶

Aquimolare Mengen (0.1 mmol) Cycloheptanon 66 und eines weiteren Ketons wurden in 1 ml THF zusammen mit 5 mg eines Standard und 140 μ l (1 mmol) Trimethylsilylchlorid gelöst und auf -78°C gekühlt. Tropfenweise wurden 0.6 ml (0.1 mmol) einer 0.16 M LDA-Lösung zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 5 Min. gerührt, dann wurden 0.4 ml Triethylamin zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und sofort wurde 1 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Es wurde mit Ether aufgenommen, die

organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Produkt- und Eduktgemisch wurden gaschromatographisch untersucht (Bedingungen und Retentionszeiten wie oben aufgeführt). Zur Mittelwerbildung wurde jede Bestimmung 3 mal ausgeführt.

Die Berechnung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten erfolgte wie oben geschildert. Zum Ausgleich des statistischen Faktors (66 und 68 haben vier acide Wasserstoffe, die anderen Ketone nur zwei), wurden die Umsätze von 66 und 68 durch zwei dividiert.

Ergebnis:

Verbindung	rel. Reaktions- geschwindigkeit
63	2.0
65	0.47
66	1.0
67	1.25
68	1.43
69	1.14

- zu Kap. 4.3.6. -

H/D-Austauschexperimente mit den Ketotosylaten 32, 36, 37

9.8 mg 32 wurden mit 0.5 ml 0.16 M $\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$ -Lösung versetzt. Nach 4 Tagen bei 4 °C wurde ein NMR-Spektrum aufgenommen. Mit den beiden anderen Ketotosylaten wurde genauso

verfahren.

^1H -NMR: 400 MHz, CD_3OD ; Veränderungen gegenüber den Edukt-spektren:

bei 32: Signale bei 2.17-2.23 und 2.43-2.48 nicht mehr vorhanden.

bei 36: Signale bei 2.14 und 2.30 nicht mehr vorhanden.

bei 37: Signale bei 2.38-2.45 und 2.51-2.60 nicht mehr vorhanden.

$^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ -Austauschexperimente mit den Ketotosylaten 32, 36, 37

0.4 ml 2proz. Natronlauge (H_2^{16}O) und 0.4 ml H_2^{18}O wurden gemischt. 45 mg 32 wurden in 0.6 ml CD_3OH gelöst und mit 0.2 ml der zuvor bereiteten Lösung versetzt. Nach 4 Tagen bei 4°C wurde ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen. Anschließend wurde die Lösung zwischen Wasser und Ether verteilt. Die wässrige Phase wurde 3mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 1mal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde im Wasserstrahl- und Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurde ein IR-Spektrum aufgenommen.

Mit den anderen Tosylaten wurde ebenso verfahren.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden jeweils als Ausschnitt im CO-Bereich (Auflösung ca. 1/2 Hz) und als Übersichtsspektrum aufgenommen.

bei 32: ^{13}C -NMR: 2 Signale im CO-Bereich, $\Delta\delta = 0.050$

sonst keine zusätzlichen Signale.

IR: 1710 und 1675 cm^{-1} .

bei 36: ^{13}C -NMR: 2 Signale im CO-Bereich, $\Delta\delta = 0.052$

sonst keine zusätzlichen Signale.

IR: 1750 und 1715 cm^{-1} .

bei 37: ^{13}C -NMR: 2 Signale im CO-Bereich, $\Delta\delta = 0.052$

sonst keine zusätzlichen Signale.

IR: 1705 und 1670 cm^{-1} .

- zu Kap. 2.4. -

Kraftfeldrechnungen

berechnete Bildungsenthalpien in kcal/mol

82, n = 1: -61.12 n = 2: -69.10 n = 3: -70.34

83, Minimalkonformation

n = 1: -73.22 n = 2: -83.50 n = 3: -82.26

83, Reaktivkonformation

n = 1: -71.89 n = 2: -83.17 n = 3: -79.68

84, n = 1: - 9.52 n = 2: -25.81 n = 3: -35.59

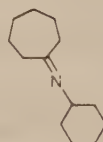
85, n = 1: 32.79 n = 2: 19.60 n = 3: 8.66

Darstellung der Schiff'schen Base 91

Die Schiff'sche Base 91 wurde nach *Baltzly et al.* aus Cycloheptanon und Cyclohexylamin dargestellt.⁸³ Destillation im Feinvakuum (66 Pa, 90 °C) ergab 79 % an 91.

Cycloheptyliden-cyclohexylamin (91)⁸⁴

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.10-1.90 (m, 18H, 9 CH₂-Gruppen); 2.24-2.57 (m, 5H, CH₂-C(=N)-CH₂ und N-CH-); 3.21 (s, breit, N-H, deutet auf Hydrolyse hin).



IR: CCl₄; 1705 (schwach, C=O, deutet auf Hydrolyse hin), 1640 (C=N) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 193 (21, M⁺); 192 (5); 178 (9); 165 (11); 164 (8); 150 (22); 136 (22); 112 (64); 83 (56); 55 (100).

C₁₃H₂₃N (193.3) Gef. 193 (M⁺, MS)

Darstellung von Trimethylstannanyliodmethan

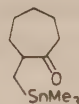
Trimethylstannanyliodmethan wurde nach *Seyferth et al.* in 81 % Ausbeute dargestellt.⁸⁵ Die spektroskopischen Daten stimmten mit den angegebenen überein.

Darstellung von 92⁵¹

5 g (26 mmol) 91 wurden bei -65°C zu 28.6 mmol LDA in 100 ml THF getropft. Nach 45 Min. Rühren bei 0°C wurden 8 g (26 mmol) Trimethylstannanyliodmethan zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 60 Min. bei 0°C und 15 Min. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen ges. Natriumchloridlösung und Ether verteilt. Die organische Phase wurde 8 Min. mit einem Acetatpuffer (25 g Natriumacetat trihydrat, 50 ml Essigsäure, 50 ml Wasser) geschüttelt. Die organische Phase wurde mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und 1mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie 1mal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden neutralisiert und 4mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. SC (300 g Kieselgel, Petrol-ether:Ethylacetat = 20:1) ergab 4.74 g (16 mmol, 63%) 92.

2-(Trimethylstannanylmethyl)-cycloheptan-1-on (92)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.04$ (s, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$, $^{119}\text{Sn-H}$ - und $^{117}\text{Sn-H}$ -Koppelung $|J| = 60$ Hz und $|J| = 57$ Hz);



0.85 und 0.97 (Berechnung als AB-Teil eines ABX-System: $|J_{AB}| = 12.6$ Hz, $|J_{AX}| = 9.3$ Hz, $|J_{BX}| = 2.3$ Hz, 2H C- CH_2 -Sn); 1.20-1.95 (m, 8H, 4 CH_2 -Gruppen); 2.34-2.81 (m, 3H, CH_2 -CO-CH).

IR: CCl_4 ; 1690 (C=O) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 275 (100, $[M-CH_3]^+$); 165 (67, $Sn(CH_3)_3^+$);
151 (40); 135 (47, $SnCH_3^+$).

Alle Sn-haltigen Ionen zeigen korrekte Isotopenverteilung. Es ist jeweils der Hauptpeak (^{120}Sn) angegeben.

$C_{11}H_{22}OSn$ (289.0) Ber. C 45.72 % H 7.67 %
Gef. C 45.70 % H 7.59 %

Reduktion von 92

Zu einer auf $-20\text{ }^{\circ}C$ gekühlten Suspension von 3 g (78 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml Ether wurden 4.5 g (15.6 mmol) 92, gelöst in 5 ml Ether, gegeben. Nach 35 Min. Rühren bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 250 ml stark gerührte 1 N Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde 2mal mit Ether extrahiert, anschließend weiter angesäuert und nach Auflösung des Niederschlages nochmals 3mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, flitriert und vom Lösungsmittel befreit. Es verblieben 4.39 g (15 mmol, 97 %) leicht gelbes Öl.

Bedingungen der analytischen GC:

Säule : OV 17, 10 m, Durchmesser 0.28 mm
Ofentemperatur : 50 °C
Aufheizrate : 5 °C/Min.
Endtemperatur : 200 °C
Injektortemperatur: 100 °C
Detektortemperatur: 250 °C Detektortyp: FID
Trärgas : H₂ Vordruck : 0.15 bar

Es wurden zwei Substanzen nachgewiesen:

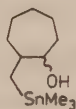
Retentionszeit 19.5 Min. rel. Peakfläche: 1
" 19.8 Min. " 2.5

Es handelt sich um die diastereomeren Alkohole

2-(Trimethylstannanylmethyl)-cycloheptan-1-ol (86, R = H)

Gemisch der Stereoisomeren

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.06 (s, 9H, Sn(CH₃)₃, ¹¹⁹Sn-H- und ¹¹⁷Sn-H-Kopplung |J| = 59 und |J| = 56 Hz); 0.77-1.06 (m, 2H, C-CH₂-Sn); 1.06-2.10 (m, 11H, Ringprotonen); 3.18-3.42 und 3.75-3.93 (je m, zusammen 1H, CH-O- der beiden Diastereomeren).



IR: CCl₄; 3610 (OH, frei); 3500 (breit, OH, assoziiert) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 259 (42, [M-CH₃-H₂O]⁺); 165 (100, SnCH₃⁺); 135 (30, SnCH₃⁺).

Alle Sn-haltigen Ionen zeigen korrekte Isotopenverteilung.

Es ist jeweils der Hauptpeak (^{120}Sn) angegeben.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{OSn}$ (291.0) Ber. C 45.40 % H 8.31 %
Gef. C 45.49 % H 8.35 %

Fragmentierung von 86 ($\text{R} = \text{H}$)⁵⁰

700 mg (1.6 mmol) Bleitetraacetat (6 Std. bei 13 Pa von Essigsäure befreit) und 160 mg (1.6 mmol) Calciumcarbonat wurden in 5 ml Benzol aufgeschlämmt und zum Sieden erhitzt. Es wurden 0.4 g (1.4 mmol) 86 ($\text{R} = \text{H}$), gelöst in 5 ml Benzol, zugegeben. Sofort bildete sich ein voluminöser weißer Niederschlag. Wegen der dadurch bedingten schlechten Rührbarkeit wurden weitere 5 ml Benzol zugegeben. Es wurde 5 Min. unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgefäß wurde in einem Eisbad abgekühlt, das Reaktionsgemisch anschließend auf 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Die organische Phase wurde mit 1 N Salzsäure gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden 1mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration im Wasserstrahlvakuum eingeengt. SC (60 g Kieselgel, Pentan:Ether = 10:1) ergab 154 mg (1.25 mmol, 89 %) 90 ($\text{R} = \text{H}$).

7-Octenal (90, R = H)⁹⁸

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.28-1.44 (m, 2H, zwei CH₂-Gruppen); 1.65 (quint, $|J|$ = 7.5 Hz, 2H, CH₂-Gruppe); 2.03 (q, $|J|$ = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, C=C-CH₂); 2.42 (td, $|J_t|$ = 7 Hz, $|J_d|$ = 2 Hz, 2H, CH₂-CO); 4.89-5.02 (m, 2H, H₂C=CH); 5.71-5.83 (m, 1H, H₂C=CH-); 9.75 (t, $|J|$ = 2 Hz, 1H, CHO).
Signale bei 0.89 (t), 1.17-1.28 (m,t) und 3.46 (q) deuten auf Ether und Pentan als Verunreinigungen hin.



IR: CDCl₃; 3070 (olef. C-H); 1720 (C=O, Aldehyd); 1635 (H₂C=CH); 990 (δ oop H₂C=CH) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 127 (0.2, [M+H]⁺); 126 (0.36, M⁺); 125 (0.35, [M-H]⁺); 124 (0.6, [M-2H]⁺); 98 (13, [M-CO]⁺); 97 (13, [M-CHO]⁺); 93 (22); 82 (31); 67 (62); 55 (75); 41 (100).

C₈H₁₄O (126.2) Gef. 126 (M⁺, MS)

Nitrosierung von 86 (R=H)⁵²

Zu 2 g (6.9 mmol) 86, das zusammen mit 1.6 ml (20 mmol) Pyridin in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst war, wurde bei -20 °C solange Nitrosylchlorid, gelöst in CH₂Cl₂, getropft, bis eine gelb-orange Färbung konstant blieb. Es wurde noch weitere 5 Min. gerührt, dann wurde Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die

Phasen wurden sofort getrennt, die organische Phase wurde 1mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Zur Entfernung letzter Pyridinspuren wurde 1mal mit Toluol aufgenommen und eingeeengt. Es verblieben 2.03 g gelbes Öl. Obwohl die Substanz nicht sauber war (sie enthielt u. a. noch Edukt, DC, Petrolether:Ethylacetat = 5:1) wurde wegen ihrer Empfindlichkeit auf eine Trennung verzichtet.

Eine Bande bei 1640 cm^{-1} ($\text{N}=\text{O}$) im IR-Spektrum deutete auf die Bildung von 93 hin.

Photolyse von 93 ($\text{R}=\text{H}$)⁵²

1.931 g 93 wurden, gelöst in 50 ml Benzol, bei geringem Argonstrom 15 Min. mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Philips HPK 125) durch ein Pyrexfilter bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig entfernt, SC (Lobar B, Petrolether:Ethylacetat = 10:1) ergaben 170 mg (1.3 mmol, 21 %) 90 (bezogen auf eingesetztes 86) sowie 384 mg (1.3 mmol, 21 %) 86. Die Ausbeute an 90 bezogen auf Umsatz betrug 27 %.

Darstellung des gemischten Cuprates 99⁵⁸

80 mg (0.2 mmol) $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{Bu})_3$ -Komplex^{86,57} wurden in 1 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurden 0.8 ml (0.2 mmol) 1/4-M-Phenylthiomethylithiumlösung^{87,57} zugegeben. Die klare gelbe Lösung konnte während 1 Std. auf -25°C aufwärmen und wurde dann bei dieser Temperatur 1 Std. gerührt. Nach Abkühlen auf -78°C (dabei Ausfall eines weißen Niederschlages) wurden 130 μl (0.2 mmol) Butyllithiumlösung (1.57-M in Hexan) zugegeben. Nach 20 Min. Rühren bei dieser Temperatur wurde noch 1 Std. bei -25°C gerührt und die Lösung wieder auf -70°C gekühlt (dabei Ausfall eines weißen Niederschlages). Nun wurde der jeweilige Reaktionspartner zugegeben.

Reaktion von 99 mit Cyclohexanon

Zu der wie vor hergestellte Lösung des Cuprates 99 wurden 40 μl (0.4 mmol) Cyclohexanon gegeben. Nach 3.5std. Rühren (dabei Erwärmung auf RT) wurden 1 ml 5proz. Ammoniumchloridlösung zugegeben. Nach Phasentrennung und Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen ergaben ND-SC (A-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 10:1) 11 mg (0.07 mmol, 36%) **100** und 12 mg (0.11 mmol, 54%) rückgewonnenes Thioanisol (Substanzverlust im Ölpumpenvakuum möglich).

3-Butylcyclohexanon (101)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit Literaturangaben überein.⁸⁸

Reaktion von 99 mit Benzoylchlorid

Zu der wie vor hergestellten Lösung des Cuprates 99 wurden 43 μ l (0.4 mmol) Benzoylchlorid gegeben. Es trat sofortige Rotfärbung ein. Während 3.5 Std. wärmte das Reaktionsgemisch unter Rühren auf RT auf. Nach Zugabe von 1 ml 5proz. Ammoniumchloridlösung und Phasentrennung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen ergab ND-SC (B-Säule, Petrolether:Essigester = 10:1) 22 mg (0.14 mmol, 68%) 100.

1-Phenyl-pentan-1-on (100)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit Literaturangaben überein.⁸⁹

- zu Kap. 4.3. -

Darstellung von Phenylsulfinylchlorid 107

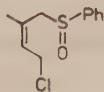
Phenylsulfinylchlorid wurde nach dem Verfahren von *Douglass* und *Norton*, jedoch mit CH_2Cl_2 als Lösungsmittel, hergestellt.⁹⁰

Darstellung des Z-Adduktes 108⁶⁰

1.12 g (7 mmol) Phenylsulfinylchlorid (107), 1.4 ml (14 mmol) 2-Methylbuta-1,3-dien (Isopren) und einige Nadeln Hydrochinon (als Polymerisationshemmer) wurden in 3 ml CH_2Cl_2 gelöst und 3.25 Std. einem Druck von 7 kbar ausgesetzt. Anschließend wurde vom Lösungsmittel und überschüssigem 2-Methylbuta-1,3-dien befreit. ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 3:2) ergab 842 mg (3.7 mmol, 53%) 108.

Z-1-Benzolsulfinyl-4-chlor-2-methyl-but-2-en (108)⁶⁰

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.75 (schmales m, mehrere Feinaufspaltungen erkennbar, 3H, =C-CH₃), 3.48 und 3.68 (AB-System, $|J|$ = 12 Hz, 2H, SO-CH₂-C=); 3.86 (d, $|J|$ = 8 Hz, 2H, =C-CH₂-Cl); 4.78 ("td", $|J_t|$ = 8 Hz, $|J_d|$ = 2 Hz, 1H, =CH-); 7.38-7.75 (m, 5H, arom. H).



IR: CCl_4 ; 3050 (arom. und olef. C-H); 1650 (C=C); 1580, 1470 (arom. C=C); 1040 (S=O); 680 (C-Cl) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 228 (1.3, M^+); 193 (2.5, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$); 186 (15); 126 (100, PhSOH^+); 125 (30, PhSO^+); 103 (32).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ (228.7) Gef. 228 (M^+ , MS)

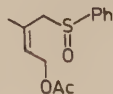
Acetolyse von 108⁶⁰

Zu 842 mg (3.7 mmol) 108, gelöst in 10 ml Essigsäure, wurden 1.1 g (11 mmol) Kaliumacetat gegeben und das Gemisch wurde 39 Std. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether aufgenommen und die Essigsäure mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgewaschen, danach wurde einmal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden 3mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurde nach Trocknen über Magnesiumsulfat filtriert und eingengt. ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 1:1) ergaben 25 mg (0.1 mmol, 3%) Edukt (108) und 614 mg (2.4 mmol, 66%, auf Umsatz bezogen 69%) des Acetates 110.

Wegen der Isomerisierung des Acetates wurde das Isomerengemisch noch einmal getrennt (SC, 18 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 2:1).

Z-1-Acetoxy-4-benzolsulfinyl-3-methyl-but-2-en (110)⁶⁰

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.83 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, =C-CH₃); 2.00, (s, 3H, CO-CH₃); 3.47 und 3.80 (AB-System, |J| = 12 Hz, 2H, SO-CH₂-C=); 4.33 (d, |J| = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, =C-CH₂-O); 5.68 (td, |J_t| = 7 Hz, |J_d| = 2 Hz, 1H, =CH); 7.43-7.75 (m, 5H, arom. H).



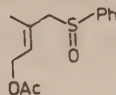
IR: CCl₄; 3050 (unges. C-H); 1730 (C=O, Ester) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 193 (0.4, [M-OAc]⁺); 127 (26, [M-PhSO]⁺);
126 (13, PhSOH⁺); 125 (7, PhSO⁺); 85 (14); 43 (100).

C₁₃H₁₆O₃S (252.3) Gef. 193 ([M-OAc]⁺, MS)

E-1-Acetoxy-4-benzolsulfinyl-3-methyl-but-2-en (114)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.80 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, =C-CH₃); 3.34 und 3.65 (AB-System, |J| = 12 Hz, 2H, SO-CH₂-=); 4.55 (d, |J| = 7 Hz, =-CH₂-O), 5.38 (td, |J_t| = 7 Hz, |J_d| = 2 Hz, 1H, =CH-); 7.40-7.73 (m, 5H, arom. H).



IR: CDCl₃; 1720 (C=O, Ester) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 193 (0.3, [M-OAc]⁺); 127 (25, [M-PhSO]⁺); 126 (8, PhSOH⁺); 125 (5, PhSO⁺); 85 (14); 43 (100).

C₁₃H₁₆O₃S (252,3) Gef. 193 ([M-OAc]⁺, MS)

In beiden ¹H-NMR-Spektren sind die Signale des jeweils anderen Stereocisomeren sichtbar.

Reduktion des Z-Acetates 110⁶⁰

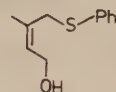
80 mg (0.3 mmol) 110, gelöst in 2 ml THF, wurden zu einer Suspension von 30 mg (0.6 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 2 ml

THF gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurden 1.6 ml 20proz. Ammoniumsulfatlösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde 3mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden zwei mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. SC (7g Kieselgel, Petrol-ether:Ethylacetat = 3:1) ergaben 27 mg (0.14 mmol, 47 %) 106.

Z-3-Methyl-4-phenylsulfanyl-but-2-en-1-ol (106)⁶⁰

(nicht ganz sauber)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃, nach Austausch mit D₂O;
 δ = 1.90 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, =C-CH₃); 3.53 (s, 2H, S-CH₂-C=);
 3.83 (d, |J| = 7 Hz, 2H, =CH₂-O); 5.50 (t, |J| = 7 Hz, 1H, =CH-); 7.15-7.53 (m, 5H, arom. H).



¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 22.7 (=C-CH₃); 36.9 (S-CH₂-C=); 58.6 (=C-CH₂-O).

IR: CCl₄: 3560 (OH frei); 3400 (breit, OH assoziiert); 1575, 1460 (arom. C-C) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 194 (10, M⁺); 176 (2, [M-H₂O]⁺); 163 (8, [M-CH₂OH]⁺); 110 (78, PhSH⁺); 84 (100, [M-PhSH]⁺).

C₁₁H₁₄OS (194.3) Gef. 194 (M⁺, MS)

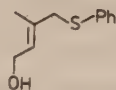
Reduktion des E-Acetates 114

15 mg (0.3 mmol) des E-Acetat 114 wurden analog zu 110 reduziert. Es wurden 7.3 mg (0.038 mmol, 25 %) 112 erhalten.

E-3-Methyl-4-phenylsulfanyl-but-2-en-1-ol (112)

(nicht ganz sauber)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 nach Austausch mit D_2O ;
 δ = 1.83 (s, 3H, $=\text{C-CH}_3$); 3.50 (s, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-C=}$); 4.08 (d, $|J|$ = 7 Hz, 2H, $=\text{C-CH}_2\text{-O}$); 5.45 (t, $|J|$ = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, $=\text{CH-}$); 7.13-7.48 (m, 5H, arom. H).



$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 : δ = 15.4 ($=\text{C-CH}_3$); 43.9 ($\text{S-CH}_2\text{-C=}$); 59.2 ($=\text{C-CH}_2\text{-O}$).

IR: CCl_4 ; 3600 (OH frei); 3400 (breit, OH assoziiert); 1660 (C=C); 1575, 1475 (arom. C-C) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 194 (12, M^+); 176 (2, $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$); 163 (10, $[\text{M-CH}_2\text{OH}]^+$); 110 (80, PhSH^+); 84 (100, $[\text{M-PhSH}]^+$).

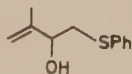
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OS}$ (194.3) Ber. C 68.00 % H 7.26 %
Gef. C 67.98 % H 7.30 %

Darstellung des 8-Hydroxysulfids 120⁶⁴

Zu 135 mmol Phenylthiomethylolithium in 166 ml THF/Hexan⁸⁷ wurden bei 0 °C während 15 Min. 10 ml (120 mmol) Methacrolein getropft und anschließend 5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nun in Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden je 1mal mit Wasser, 5proz. Ammoniumchloridlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. ND-SC (C-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 10:1) ergaben 21.8 g (112 mmol, 94 %) 120.

3-Methyl-1-phenylsulfanyl-but-3-en-2-ol (120)⁹¹

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.78 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, CH₃); 2.49 (s, breit, 1H, tauscht mit D₂O aus, OH); 2.99 und 3.23 (AB Teil eines ABX-Systems, |J_{AB}| = 12.8 Hz, |J_{AX}| = 3.8 Hz, |J_{BX}| = 9.0 Hz, 2H, -CH₂-S); 4.16 (X-Teil eines ABX-Systems, 1H, =C-C(OH)H-); 4.87-4.98 (m, 1H, HC=, cis zu C-OH); 5.00-5.10 (m, 1H, HC=, trans zu C-OH); 7.18-7.52 (m, 5H, arom. H).



IR: CCl₄; 3600 (OH frei); 3520 (breit, OH assoziiert), 1640 (>C=CH₂); 1575, 1475 (arom. C-C); 900 (oop, >C=CH₂) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 194 (18, M^+); 166 (10, $[M-H_2O]^+$); 123 (75); 124 (100).

$C_{11}H_{14}OS$ (194.3) Gef. 194 (M^+ , MS)

Umwandlung von 113 zum Oxiran 116d⁶⁴

Zu 21.6 g (111 mmol) 113, gelöst in 100 ml CH_2Cl_2 wurden bei RT 28 g (145 mmol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat, ebenfalls gelöst in 100 ml CH_2Cl_2 , gegeben. Nach 8.5std. Rühren wurden zu der dunkelbraunen Lösung 290 ml (145 mmol) 0.5 M Natronlauge gegeben. Nach weiterem 14.5std. Rühren wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 3mal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels abdestilliert, dann weiter im Kugelrohrföfen eingeeengt. Letzte Reste des Lösungsmittels wurden durch präparative GC abgetrennt.

Bedingungen der präparativen GC:

Säule : 3 % Silicon OV 101 auf Chromosorb W-HP
60/80 mesh, 2 m x 7 mm, ca 1800 Böden
Ofentemperatur : 45 °C
Injektortemperatur: 90 °C
Detektortemperatur: 210 °C Detektortyp: FID Split 1:100
Trärgas : N_2 Strom : 45 ml/min

Es wurden 430 mg reines Oxiran 116d aufgefangen.

Isopropenyloxiran (116d)⁹¹

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.63 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, CH₃); 2.72 und 2.83 (AB-Teil eines ABX-Systems, $|J_{AB}|$ = 13 Hz, $|J_{AX}|$ = 7.5 Hz, $|J_{BX}|$ = 4.5 Hz, 2H, O-CH₂); 3.35 (X-Teil eines ABX-Systems, 1H, HC-O); 5.00 (quint, $|J|$ = 1.5 Hz) und 5.15 (schmales m, =CH₂).



IR: CCl₄; 3080, 3040 (olef. C-H); 1730 (Oberton oop C=CH₂); 1640 (>C=CH₂); 900, 880 (oop >C=CH₂ und Epoxid) cm⁻¹.

MS: m/z (%); aus GC-MS-Kopplung; 84 (25, M⁺) 83 (37, [M-H]⁺); 69 (49, [M-CH₃]⁺); 56 (58); 55 (100); 53 (82, [M-CH₂O]⁺).

C₅H₈O (84.1) Gef. 84 (M⁺, MS)

Darstellung von 116a⁶⁵

4.4 ml (44 mmol) 2-Methylbuta-1,3-dien (Isopren), gelöst in 10 ml CH₂Cl₂, wurden bei -10 °C zu 6.8 g (40 mmol) m-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 80 ml CH₂Cl₂, gegeben. Nach 16std. Rühren (-10 °C, eine Probe setzte dann kein Iod aus Kaliumiodidlösung mehr frei) wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Die organische Phase wurde 3mal mit Natriumhydrogencarbonatlösung

gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtration wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels nach Zusatz von wenig Natriumcarbonat zur Säurebindung abdestilliert. Der Rückstand wurde durch präparative GC getrennt.

Bedingungen der präparativen GC:

Säule : 3 % Silicon OV 101 auf Chromosorb W-HP
60/80 mesh, 2 m x 7 mm, ca 1800 Böden
Ofentemperatur : 30 °C
Injektortemperatur: 75 °C
Detektortemperatur: 120 °C Detektortyp: FID Split 1:100
Trärgas : N_2 Strom : 45 ml/min

Es wurden 535 mg des reinen Oxirans 116a aufgefangen

2-Methyl-2-vinyl-oxiran (116a)⁶⁵

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.46 (s, 3H, CH_3);
2.68 und 2.84 (AB-System, $|J|$ = 5.2 Hz, 
bei dem Signal δ = 2.68 Feinaufspaltung, CH_2); 5.13-5.88 (12 Linien, 3H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$).

IR: CCl_4 ; 3100, 3040 (olef. C-H); 1645 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

MS: m/z (%); aus GC-MS-Kopplung; 84 (20, M^+); 83 (16, $[\text{M}-\text{H}]^+$); 69 (41, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); 54 (100, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$).

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$ (84.1) Gef. 84 (M^+ , MS)

Allgemeine Vorschrift zur Öffnung der Vinyloxirane 116⁶³

Zu 5 ml Benzol wurden nacheinander 2 ml (2.2 mmol) einer 1.1 M Lösung von Trimethylaluminium in Heptan und 250 μ l (2.4 mmol) Thiophenol gegeben. Nach 15 Min Rühren wurden 1.0 mmol des jeweiligen Oxirans zugegeben und das Gemisch wurde 4 Std. gerührt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde 0.1 M Salzsäure zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase so lange angesäuert, bis sich der Niederschlag auflöste und anschließend 3 mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet (Entnahme einer GC-Probe), filtriert, vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch (ND-SC, A-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 2:1) getrennt. Außerdem wurde die organische Phase gaschromatographisch untersucht.

Bedingungen der analytischen GC:

Säule	:	OV 17, 10 m, Durchmesser 0.28 mm
Ofentemperatur	:	100 °C während 5 Min.
Aufheizrate	:	10 °C/Min.
Endtemperatur	:	200 °C
Injektortemperatur:		150 °C
Detektortemperatur:		250 °C
Detektortyp:		FID
Trärgas	:	H ₂
Vordruck	:	0.15 bar

Öffnung des Oxirans 116a

Nach Trennung wurde erhalten: 117.3 mg (0.06 mmol, 60 %) eines

Gemisches von 118a/119a. Nachtrennung von 88 mg dieses Gemisches (ND-SC, A-Säule, Petrolether:Chloroform:Ethanol = 20:3:1.5) ergaben 20 mg 118a, 17.5 mg 119a, sowie 18.6 mg Gemisch.

Ergebnis der analytischen GC:

Ret.zeit	15.0 Min	118a	rel. Peakfläche:	4.1
"	15.6 "	119a	" "	1.0

Z-2-Methyl-4-phenylsulfanyl-but-2-en-1-ol (118a)⁶³

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 0.96 (s, breit, 1H, OH); 1.76 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, CH₃); 3.53 (dd, $|J_1|$ = 8 Hz, $|J_2|$ = 1 Hz, 2H, S-CH₂-C=); 3.92 (verbreitertes s, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 2H, =C-CH₂-O); 5.45 (t, $|J|$ = 8 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, =C-H); 7.20-7.40 (m, 5H, arom. H).



NOE-Differenz Experimente:

Einstrahlen auf 1.76: NOE-Effekt bei 3.92 und 5.45

" " 5.45: NOE-Effekt bei 3.53 und 1.76

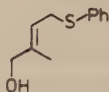
IR: CCl₄; 3620, 3580 (OH, frei); 3460 (breit, OH, assoziiert); 3080-3020 (unges. C-H); 1665 (C=C) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 194 (4, M⁺); 171 (4); 169 (5); 110 (64, PhSH⁺); 109 (12, PhS⁺); 84 (100, [M-PhSH]⁺).

$C_{11}H_{14}OS$ (194.3) Gef. 194 (M^+ , MS)

E-2-Methyl-4-phenylsulfanyl-but-2-en-1-ol (119a)⁶³

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.35 (breit, 1H, tauscht mit D_2O aus, OH); 1.63 (s, Feinaufspaltung erkennbar, 3H, CH_3); 3.58 (dd, $|J_1|$ = 8 Hz, $|J_2|$ = 1 Hz, 2H, $S-CH_2-C=$); 3.99 (s, $w_{1/2}$ = 3 Hz, 2H, $=C-CH_2-O$); 5.58 (tq, $|J_t|$ = 8 Hz, $|J_q|$ = 1 Hz, 1H, $=C-H$); 7.10-7.45 (m, 5H, arom. H).



IR: CCl_4 ; 3620 ($\dot{O}H$ frei); 3460 (breit, OH assoziiert); 3080-3020 (unges. C-H); 1670 (C=C) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 194 (15, M^+); 176 (2, $[M-H_2O]^+$); 163 (3); 110 (100, $PhSH^+$); 109 (15, PhS^+); 84 (85, $[M-PhSH]^+$).

$C_{11}H_{14}OS$ (194.3) Gef. 194 (M^+ , MS)

Öffnung des Oxirans 114d

Neben den erwähnten Bedingungen wurde die Reaktion noch bei 0 °C und in CH_2Cl_2 , Acetonitril und Toluol als Lösungsmittel durchgeführt (jeweils bei Raumtemperatur):

Nr.	Temperatur	Lösungsmittel	118d	119d	122d
1	RT	Benzol	26 %	38 %	4.5 %
2	0 °C	"	6 %	10 %	
3	RT	CH ₂ Cl ₂	16 %	32 %	4.6%
4	RT	Toluol	15 %	31 %	
5	RT	CH ₃ CN	14 %	28 %	

Die Verbindungen **118d**, **119d** und **122d** erwiesen sich als identisch (GC, DC, Petrolether:Ethylacetat = 1:1) mit schon vorher charakterisierten Verbindungen. Sie werden in dieser Arbeit auch unter den Nummern **106**, **112** und **120** geführt. Die spektroskopischen Daten sind dort aufgeführt.

Ergebnis der analytischen GC (Experiment Nr. 1):

Ret.zeit:	13.0 Min	A	rel. Peakfläche:	4.6
"	13.4 "	122d	"	1
"	14.8 "	118d	"	3.7
"	15.2 "	119d	"	5.7

Bei **A** handelt es sich wahrscheinlich um **123d**.

Öffnung des Oxiran **116e**

Nach Trennung wurden gefunden: 8 mg (0.044 mmol, 4.4 %) **122e**, 8.8 mg (0.049 mmol, 4.9 %) **123e** und 112 mg (0.62 mmol, 62 %) **119e**.

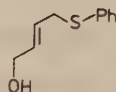
Ergebnis der analytischen GC:

Ret.zeit:	12.0	Min	123e	rel. Peakfläche	1.1	(48 %)
"	12.2	"	122e	"	0.16	(9 %)
"	14.5	"	119e	"	1.0	(43 %)

E-4-Phenylsulfanyl-but-2-en-1-ol (119e)⁹³

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.99 (breit, 1H

OH); 3.52 (d, |J| = 6 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, S-CH₂-C=); 4.02



(d, |J| = 4 Hz, 2H, O-CH₂-C=); 5.63-5.79 (m, 2H, HC=CH); 7.13-7.41 (m, 5H, arom. H).

400 MHz, CDCl₃, 0.35 eq Eu(fod)₃; δ = 4.52 (d, |J| = 7 Hz, 2H, S-CH₂-C=); 7.35 (t, |J| = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, p-H des Aromaten); 7.53 (t, |J| = 8 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, m-H des Aromaten); 7.95 (d, |J| = 8 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, o-H des Aromaten); 8.63-8.74 (m, 1H, S-CH₂-CH=); 8.88-9.02 (m, 1H, =CH-CH₂-O); 9.78 (s, $W_{1/2}$ = 14 Hz, 2H, =C-CH₂-O).

Verschiebungsgradienten:⁹²

CH ₂ -O	15.6
=C-H	9.28
=C-H	7.52
CH ₂ -S	2.58

Ergebnisse der NOE-Experimente der Probe mit Verschiebungsreagenz:

Einstrahlen auf 9.8 ppm: NOE-Effekt bei 8.5 und 8.8 ppm

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; 35.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 62.9 ($\text{CH}_2\text{-S}$); 126.2 ($=\text{CH}_2\text{-O}$); 126.8, 128.7, 129.8 (arom. C); 132.4 ($\text{S-CH}_2\text{-C=}$); 135.7 (arom. C).

Die Zuordnung erfolgte nach Inkrementregeln

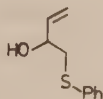
IR: CCl_4 ; 3620 (OH frei); 3400 (breit, OH assoziiert), 3060, 3020 (unges. C-H); 1660 (schwach, C=C) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 180 (20, M^+); 162 (2, $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$); 149 (14, $[\text{M-CH}_2\text{OH}]^+$); 110 (100, $[\text{M-PhSH}]^+$); 109 (22, $[\text{PhS}]^+$); 70 (66, $[\text{M-PhSH}]^+$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$ (180.3) Gef.: 180 (M^+ , MS)

4-Phenylsulfanyl-but-1-en-3-ol (122e)⁹³

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.58 und 2.44 (je s, breit, 1H, OH und H_2O); 2.81-3.33 (8 Linien, als AB-Teil eines ABX-Systems berechnet, δ_A = 3.17, δ_B = 2.97, $|J_{AB}|$ = 14 Hz, $|J_{AX}|$ = 5.7 Hz, $|J_{BX}|$ = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$); 4.05-4.28 (m, 1H, CH-O); 5.12-5.45 (2H, m, $\text{H}_2\text{C=}$); 5.71-6.13 (8 Linien, 1H, =CH); 7.15-7.62 (m, 5H, arom. H).



IR: CCl_4 ; 3620 (OH frei); 3450 (breit, OH assoziiert); 3080-3020 (unges. C-H) cm^{-1} .

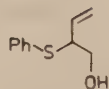
MS: m/z (%); 180 (24, M^+), 152 (6, $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$); 123 (100);

124 (48); 110 (24, PhSH^+); 109 (15, PhS^+).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{OS}$ (180.3) Gef. 180 (M^+ , MS)

3-Phenylsulfanyl-but-1-en-4-ol (123e)⁹³

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; δ = 2.08 (t, $|\text{J}|$ = 3 Hz, 1H, OH); 3.61-3.78 (m, 3H, $=\text{C}-\text{CH}-\text{S}$ und $-\text{CH}_2-\text{O}$); 5.16-5.20 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); 5.71-5.83 (m, 1H, $=\text{CH}-$); 7.22-7.32 und 7.40-7.45 (m, 5H, arom. H).



IR: CCl_4 ; 3600 (OH frei); 3500 (breit, OH assoziiert), 3090-3010 (unges. C-H); 1635 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 990, 925 (δ oop, $\text{C}=\text{CH}_2$) cm^{-1} .

MS: m/z (%): 180 (36, M^+); 162 (12, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$); 149 (100); 110 (94, PhSH^+); 116 (40); 109 (21, PhS^+); 70 (34, $[\text{M}-\text{PhSH}]^+$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$ (180.3) Ber. C 66.63 % H 6.71 %
Gef. C 66.65 % H 6.70 %

- zu Kap. 4.5. -

Alkylierung von Methylacetoacetat (124)⁶⁸

Methylacetoacetat (124) wurde nach dem Verfahren von *Huckin* und *Weiler* mit Allylbromid (Ausbeute 70 %, 125b) und Geranyl-

chlorid⁹⁴ (Ausbeute 50 %, 125a) alkyliert.⁶⁸ Bei der Alkylierung mit Geranylchlorid wurden 0.1 Äquivalente Tetrabutylammoniumiodid zugegeben.

Für 123b stimmten die spektroskopischen Daten mit den angegebenen Daten überein.

(6E)-7,11-Dimethyl-3-oxododeca-6,10-diensäuremethylester
(125a)⁶⁹

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.57 (s, 6H, 2 CH₃-Gruppen); 1.67 (s, 3H, CH₃); 1.90-2.14 (s, breit, 4H) und 2.15-2.68 (m, 4H, vier CH₂-Gruppen); 3.42 (s, 2H, CO-CH₂-CO₂R); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 5.06 (m, 2H, zwei =CH).



IR: CCl₄; 3015 (olef. C-H); 1750 (C=O, Keton); 1725 (C=O, Ester); 1655, 1635 (Enolform) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 252 (3, M⁺); 234 (2, [M-H₂O]⁺); 219 (1, [M-OCH₃-2H]⁺); 209 (5); 191 (7); 183 (6, [M-C₅H₉]⁺); 151 (6, [M-COCH₂CO₂CH₃]⁺); 136 (20, [M-116]⁺, McLafferty-Umlagerung); 109 (60); 69 (100).

C₁₅H₂₄O₃ (252.4) Gef. 252 (M⁺, MS)

Darstellung der Z-Enolphosphate 126⁶⁹

Die Z-Enolphosphate 126 wurden nach der Vorschrift von Sum und Weiler dargestellt.⁶⁹ Ausbeute 126a: 80 %, 126b: 53 %.

**(2Z,6E)-3-Diethoxyphosphoryloxy-7,11-dimethyldodeca-2,6,10,-
triensäuremethylester (126a)**⁶⁹

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.38 (td, $|J_t|$ = 7 Hz, $|J_d|$ = 1 Hz, 6H P-(O-CH₂-CH₃)₂); 1.53-1.65 (m, 6H, zwei CH₃); 1.72 (s, 3H, CH₃); 1.98-2.12 (m, 4H, zwei CH₂-Gruppen); 2.21-2.65 (m, 4H, zwei CH₂-Gruppen); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 4.30 (dq, $|J_d|$ = 8 Hz, $|J_q|$ = 7 Hz, 4H, P-(O-CH₂-CH₃)₂); 4.97-5.25 (m, 2H, zwei =CH-); 5.38 (s, 1H, =CH-CO₂R).



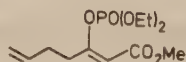
IR: CCl₄; 1720 (C=O, α,β -unges. Ester); 1650 (C=C); 1270 (P=O, (RO)₃PO); 1030 (P-O-C) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 388 (6, M⁺); 357 (5, [M-OCH₃]⁺); 343 (2, [M-OC₂H₅]⁺); 319 (4, [M-C₅H₉]); 287 (22); 252 (20, [M-PO(OC₂H₅)₂+H]⁺); 234 (18); 220 (35); 155 (100) cm⁻¹.

C₁₉H₂₁PO₆ (388.2) Gef. 388 (M⁺, MS)

**(2Z)-3-Diethoxyphosphoryloxyhepta-2,6-diensäuremethylester
(126b)**

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 1.33 (td, $|J_t|$ = 7.5 Hz, $|J_d|$ = 1.6 Hz, 6H, P-(O-CH₂-CH₃)₂); 2.30 (q, $|J|$ = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, =C-CH₂); 2.49 (t, $|J|$ = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, CH₂-



C(-O)=): 3.65 (s, 3H, OCH₃); 4.23 (dq, |J_d| = 8 Hz, |J_q| = 7 Hz, P-(O-CH₂-CH₃)₂); 4.96-5.08 (m, 2H, H₂C=); 5.33 (s, CH-CO₂R); 5.68-5.80 (10 Linien, 1H, =CH-).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 15.94/16.02 (P-(O-CH₂-CH₃)₂); 30.2 (=CH-CH₂); 34.4 (-CH₂-C(OP)=); 51.0 (OCH₃); 64.7/64.7 (P-(O-CH₂-CH₃)₂); 105.12/105.19 (=C-CO₂R); 116.0 (H₂C=); 136.0 (=CH-); 160.90/160.97 (C(-O)=); 164.0 (-CO₂R).

Es wurde ein HC-Korrelationsspektrum aufgenommen, das die getroffenen Zuordnungen bestätigte.

IR: CCl₄; 3080 (unges. C-H); 1720 (C=O, α,β-unges. Ester); 1655 (C=C); 1210 (P=O, (RO)₃PO); 1040 (P-O-C) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 292 (10, M⁺); 261 (10, [M-OCH₃]⁺); 260 (10, [M-CH₃OH]⁺); 233 (10, [M-CO₂CH₃]⁺); 232 (18); 231 (22); 155 (100, [M-PO(OC₂H₅)-H]⁺); 127 (60); 99 (96).

C₁₂H₂₁PO₆ (292.3) Ber. C 49.30 % H 7.24 %
Gef. C 49.36 % H 7.28 %

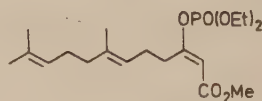
Darstellung der E-Enolphosphate 127⁶⁷

Zu einer bei 0 °C gerührten Lösung von 0.51 g (2 mmol) 125a in 15 ml N-Methylpyrrolidon, der eine Spatelspitze Dimethylami-

nopyridin zugesetzt war, wurden 1.4 ml (10 mmol) Triethylamin gegeben und 30 Min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 310 µl (2.2 mmol) Diethylchlorophosphat zugegeben und bei Raumtemperatur 2 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether aufgenommen und 3mal mit ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden 3mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration vom Lösungsmittel befreit. ND-SC (B-Säule, Petrolether:Essigester = 4:1) ergaben 509 mg (1.3 mmol, 66 %) 127a. Entsprechend wurde 127b mit einer Ausbeute von 64 % dargestellt.

(2E,6E)-3-Diethoxyphosphoryloxy-7,11-dimethyldodeca-2,6,10-triensäuremethylester (127a)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.37 (td, |J_t| = 7 Hz, |J_d| = 1 Hz, 6H, P-(O-CH₂-CH₃)₂); 1.60 (m, 6H, zwei CH₃); 1.69 (s, 3H, CH₃); 1.90-2.10 (m, 4H, zwei CH₂); 2.31 (t, |J| = 8 Hz, 2H, =C-CH₂); 2.84 (t, |J| = 8 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, CH₂-C(-O)=); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.20 (dq, |J_d| = 8 Hz, |J_q| = 7 Hz, 4H, P-(O-CH₂-CH₃)₂); 4.95-5.35 (m, 2H, zwei =CH-); 5.87 (d, |J| = 1 Hz, 1H, =CH-CO₂R).



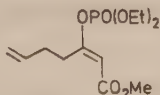
IR: CCl₄; 1715 (C=O, α,β-unges. Ester); 1635 (C=C); 1270 (P=O, (RO)₃PO); 1030 (P-O-C) cm⁻¹.

MS: m/z (%): 388 (1.2, M^+); 357 (1.5, $[M-OCH_3]^+$); 356 (15); 345 (1.5); 319 (1, $[M-C_5H_9]^+$); 313 (5); 289 (1.8); 287 (3.5); 285 (2.6); 252 (15, $[M-PO(OC_2H_5)_2+H]^+$); 234 (25); 220 (25); 155 (100) 127 (38); 99 (60) 69 (60) 41 (62).

$C_{19}H_{21}PO_6$ (388.2) Gef. 388 (M^+ , MS)

**(2E)-3-Diethoxyphosphoryloxyhepta-2,6-diensäuremethylester
(127b)**

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.33 (td, $|J_t|$ = 7 Hz, $|J_d|$ = 1 Hz, 6H, $P-(O-CH_2-CH_3)_2$); 2.32 (q, $|J|$ = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, 2H, $=C-CH_2$); 2.88 (td, $|J_t|$ = 7.5 Hz, $|J_d|$ = 1.5 Hz, 2H, $CH_2-C(-O)=$); 3.66 (s, 3H, OCH_3); 4.17 (dq, $|J_d|$ = 8 Hz, $|J_q|$ = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, $P-(O-CH_2-CH_3)_2$); 4.92-5.18 (m, 2H, $H_2C=$); 5.72-5.84 (10 Linien, 1H, $=CH-$); 5.85 (d, $|J|$ = 1.5 Hz; $=CH-CO_2R$).



^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; δ = 15.96/16.03 ($P-(O-CH_2-CH_3)_2$); 30.0 ($=CH-CH_2$); 31.04/31.10 ($-CH_2-C(OP)=$); 51.2 (OCH_3); 64.75/64.81 ($P-(O-CH_2-CH_3)_2$); 105.18/105.22 ($=C-CO_2R$); 115.5 ($H_2C=$); 136.6 ($=CH-$); 165.95/166.04 ($C(-O)=$); 166.4 ($-CO_2R$).

Es wurde ein HC-Korrelationsspektrum aufgenommen, das die getroffenen Zuordnungen bestätigte.

IR: CCl_4 ; 3080 (unges. C-H); 1720 (C=O, α,β -unges. Ester); 1640 (C=C); 1280 (P=O, 1030 (RO) $_3$ PO) cm^{-1} .

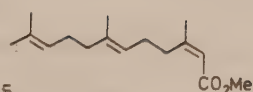
MS: m/z (%); 292 (10, M^+); 261 (10, $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$); 260 (8, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$); 233 (6, $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$); 232 (15); 231 (10); 155 (100, $[\text{M}-\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)-\text{H}]^+$); 127 (60); 99 (92).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{PO}_6$ (292.3) Ber. C 49.30 % H 7.24 %
Gef. C 49.33 % H 7.40 %

Substitution des Phosphatrestes in 127a⁶⁷

Zu einer bei 0 °C gerührten Lösung von 100 mg (0.16 mmol) CuIxPBu_3^{86} in 10 ml THF wurden langsam 4 Tropfen Methylmagnesiumchloridlösung (3 M in THF) gegeben. Nach 25 Min. wurde auf -45 °C abgekühlt und 0.6 ml (1.63 mmol) Methylmagnesiumchloridlösung zugetropft. Nach weiteren 15 Min wurden 195 mg (0.504 mmol) 127a zugegeben und 1.5 Std. gerührt. Nach Erwärmung auf RT wurde mit Ether aufgenommen und mit ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde 5mal mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen wurden 1mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration vom Lösungsmittel befreit. ND-SC (B-Säule, Petrolether:Essigester = 50:1) ergaben 65 mg (0.26 mmol, 52 %) 129a.

(2Z,6E)-3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäuremethylester
(129a)⁹⁶

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.62 (s, 6H, zwei CH_3); 1.70 (s, 3H, CH_3); 1.90 (d,  $|\text{J}|$ = 1.5 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{R}$); 1.92-2.35 (s, 6H, 3 mal $=\text{C}-\text{CH}_2$); 2.67 (t, $|\text{J}|$ = 7.5 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{R}$); 3.70 (s, 3H, OCH_3); 4.97-5.32 (m, 2H, zwei $=\text{CH}-$); 5.66 (s, Feinaufspaltung erkennbar, $=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$).

IR: CCl_4 ; 1710 ($\text{C}=\text{O}$, α,β -unges. Ester), 1645 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

MS: m/z (%); 250 (10, M^+); 207 (10); 149 (22); 121 (32); 114 (30); 81 (34); 69 (100).

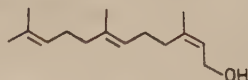
$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (250.4) Gef. 250 (M^+ , MS)

Reduktion von 129a⁹⁵

Zu einer bei -78°C gerührten Lösung von 35 mg (0.13 mmol) **129a** in 2 ml CH_2Cl_2 wurden langsam 0.4 ml (0.48 mmol) einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol gegeben. Nach 10 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und in 20 ml eines 1:1 Gemisches aus 20proz. Kaliumnatriumtartratlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gegeben. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration vom Lösungsmittel befreit. SC (6 g Kieselgel, Petrol-ether:Essigester = 20:1) ergab 21.3 mg (0.096 mmol, 74 %) **131a**.

(2Z,6E)-3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-ol (131a)⁹⁷

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.58 (s, 6H, zwei CH₃); 1.67 (s, 3H, CH₃); 1.73 (s, Feinaufspaltung erkennbar, CH₃), 1.90-2.18 (m, 8H, vier CH₂); 4.07 (d, |J| = 7 Hz, =C-CH₂-O); 4.60 (s, verschwindet mit D₂O, OH); 4.93-5.22 (m, 2H, zwei =CH-); 5.41 (t, |J| = 7 Hz, Feinaufspaltung erkennbar, =CH-CH₂-O).



IR: CCl₄; 3620 (OH frei), 3500 (breit, OH assoziiert); 1665 (C=C) cm⁻¹.

MS: m/z (%); 222 (1.5, M⁺); 204 (1.3, [M-H₂O]); 191 (1); 189 (1); 179 (1.1); 161 (2.4); 137 (4); 136 (5.1); 93 (22); 81 (26); 69 (100).

C₁₅H₂₆O (222.4) Gef. 222 (M⁺, MS)

Hydrolyse von Moenomycinkomplex

Nach dem Verfahren von *Tschesche et al.* wurden 20 g Moenomycin-Komplex gespalten.¹⁰ Zweifache Trennung (ND-SC, B-Säule oder A-Säule, Perolether:Ethylacetat = 10:1, zuvor Filtration über 30 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 10:1) ergaben 148 mg Moenocinol (3) und 51 mg 2E-Moenocinol.

(2Z,6E,13E)-3,8,8,14,18-Pentamethyl-11-methylen-nonadeca-2,6,13,17-tetraen-1-ol (3)

Die Ergebnisse der ^1H -, ^{13}C -NMR, COSY, COLOC und HC-Korrelationspektren sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

NMR-Spektren des Moeenocinol

¹H-NMR: 400 MHz; ¹³C-NMR: 100 MHz; CDCl₃;

C	¹ H-Verschiebung	Signal- struktur	Kopplungspartner Cosy	COLOC	¹³ C-Verschiebung	DEPT
1	4.08	dd, J _d = 7 Hz J _d = 1 Hz	H-2, H-25	C-3	59.0	CH ₂
2	5.40	td, J _t = 7 Hz J _d = 1 Hz	H-1, H-25	-	124.26	CH
3	-				139.7	C
4	2.02-2.14	m	H-5	C-3, C-2/17, C-5/10, C-25	32.2	CH ₂
5	2.02-2.14	m	H-4, H-6, H-7, H-17 H-19, H-20/21		31.32	CH ₂
6	5.25	dt, J _d = 15 Hz J _t = 6 Hz	H-7, H-5/16		125.2	CH
7	5.34	d, J _d = 15 Hz	H-5/16, H-6	C-6	140.7	CH
8	-				35.5	C
9	1.30-1.38	m	H-10	C-8, C-23/24	41.3	CH ₂
10	1.84-1.90	m	H-9, H-22	C-9, C-11	31.28	CH ₂
11	-				150.0	C
12	2.67	d, J _d = 7.5 Hz	H-13, H-15, H-22, H-20/21	C-11, C-14, C-22	34.9	CH ₂
13	5.13	t, J _t = 7.5 Hz Feinaufspaltung	H-12, H-15, H-20/21		121.9	CH
14	-				136.4	C
15	1.95-2.02	m	H-12, H-13, H-20/21	C-14	39.7	CH ₂
16	2.02-2.14	m	H-6, H-7, H-17, H-19, H-20/21	C-14	26.6	CH ₂
17	5.08	t, J _t = 7 Hz	H-5/16, H-19, H-20/21		124.33	CH
18	-				131.4	C
19	1.66	s	H-5/16, H-17	C-18, C-20	25.7	CH ₃
20	1.58	s	H-5/16, H-12, H-13, H-17	C-13, C-14, C-15, C-18, C-19	17.7	CH ₃
21	1.58	s	H-5/16, H-12, H-13, H-17	C-13, C-14, C-15, C-18, C-19	15.9	CH ₃
22	4.56	s, Feinaufspalt.	H-10, H-12	C-5/10, C-22	108.3	CH ₂
23/24	0.95	s	-	C-9, C-8	27.3	CH ₃
25	1.72	s	H-1, H-2	C-3, C-2/17,	23.4	CH ₃

(2E,6E,13E)-3,8,8,14,18-Pentamethyl-11-methylen-nonadeca-2,6,
13,17-tetraen-1-ol (132)

Die Daten der NMR-Spektren (^1H , 400 MHz, ^{13}C , 100 MHz, CDCl_3)
sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Zuordnungen erfolgten durch
Vergleich mit den Spektren des Moenocinol.

IR: CCl_4 ; 3600 (O-H); 3080 (unges. C-H); 1665, 1640 (C=C)
 cm^{-1} .

MS: m/z (%); 358 (5.4, M^+); 340 (4.6, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$); 271 (39,
 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_9]$); 69 (94); 41 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}$ (358.6) Gef. 358 (M^+ , MS)

NMR-Spektren des 2E-Moenocinol

C	¹ H-Verschiebung	Signal-Struktur	¹³ C-Verschiebung	DEPT
1	4.12	dd, J _d = 7 Hz J _d = 1 Hz	59.3	CH ₂
2	5.38	tq, J _t = 7 Hz J _q = 1 Hz	123.5	CH
3	-		139.4	C
4	2.02-2.13	m	31.3	CH ₂
5	2.02-2.13	m	31.0	CH ₂
6	2.24	dt, J _d = 15 Hz J _t = 6 Hz	125.6	CH
7	5.32	d, J _d = 15 Hz Feinaufspaltung	140.2	CH
8	-		35.5	C
9	1.31-1.37	m	41.4	CH ₂
10	1.82-1.90	m	31.3	CH ₂
11	-		150.1	C
12	2.67	d, J _d = 7.5 Hz	34.9	CH ₂
13	5.13	t, J _t = 7.5 Hz Feinaufspaltung	121.9	CH
14	-		136.4	C
15	1.96-2.02	m	39.7	CH ₂
16	2.02-2.13	m	26.6	CH ₂
17	5.06	t, J _t = 7 Hz Feinaufspaltung	124.2	CH
18	-		131.3	C
19	1.66	s	25.6	CH ₃
20	1.58	s	17.6	CH ₃
21	1.58	s	15.9	CH ₃
22	4.63	s, Feinaufspalt.	108.3	CH ₂
23/24	0.96	s	27.3	CH ₃
25	1.64	s	16.2	CH ₃

Tabelle 6

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
arom.	aromatisch
ber.	berechneter Wert
Bu	Butyl
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	doppeltes Dublett
E	Elektrophil
Et	Ethyl
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
Gef.	gefundenener Wert
ges.	gesättigt
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	Multiplett (NMR)
M	Molekülion (MS)
MHz	Megahertz
Min.	Minute
MS	Massenspektroskopie
ND-SC	Säulenchromatographie unter geringem Druck
NMR	Kernmagnetische Resonanz

NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
Nu	Nucleophil
Pa	Pascal
Ph	Phenyl
proz.	prozentig
q	Quartett (NMR)
quint	Quintett (NMR)
R	Alkylrest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Std.	Stunde
std.	stündig
SC	Säulenchromatographie unter dem Druck der überstehenden Flüssigkeitssäule
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
sept	Septett (NMR)
t	Triplett (NMR)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Tosyl
$W_{1/2}$	Halbwertsbreite
WLD	Wärmeleitfähigkeitsdetektor
x	funktionelle Gruppe
Y	funktionelle Gruppe

8. Literaturverzeichnis

1. K.H.Wallhäuser, G.Nesemann, P.Präve und A.Steigler
Antimicrob. Agents Chemother. 1965, 734
2. G.Huber, in F.E.Hahn (Herausgeber)
Antibiotics Bd 5/1, Springer, Berlin 1979, S. 135
3. P.Welzel, F.-J.Witteler, D.Müller und W.Riemer
Angew. Chem. 93, 130 (1981)
4. G.Huber und G.Nesemann
Biochem. Biophys. Res. Comm. 30, 7, (1968)
5. F.Bauer und G.Dost
Antimicrob. Agents Chemother. 1965, 749
6. Y.van Heijenoort, M.Derrin und J.van Heijenoort
FEBS Letters 89, 141 (1978)
7. Y.van Heijenoort und J.van Heijenoort
FEBS Letters 110, 241 (1980)
8. P.Welzel, B.Wietfeld, F.Kunisch und Th.Schubert
Tetrahedron 39, 1583 (1983)
9. J.Scherkenbeck
Diplomarbeit, Bochum, 1985
10. R.Tschesche, F.-X.Brock und I.Duphorn
Liebigs Ann. Chem. 720, 58 (1968)
11. P.B.D.de la Mare in P.de Mayo (Ed.),
Molecular Rearrangement, part one, Interscience,
New York, 1963, S 27ff
12. P.A.Grieco, Y.Masaki und D.Boxler
J. Am. Chem. Soc., 97, 1597 (1975)
13. Ph.J.Kocienski
J. Org. Chem. 45, 2037 (1980)

- Ph.Kocienski und M.Todd
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1777 (1983)
14. R.M.Coates und M.W.Johnson
J. Org. Chem. 45, 2685 (1980)
15. M.C.Stumpp und R.R.Schmidt
Tetrahedron 42, 5941 (1986)
16. R.Tschesche und J.Reden
Liebigs Ann. Chem. 1974, 853
17. D.Böttger
Dissertation Bochum, 1983
D.Böttger und P.Welzel
Tetrahedron Lett. 24, 5201 (1983)
D.Böttger und P.Welzel
Liebigs Ann. Chem. 837 (1985)
18. C.A.Grob
Angew. Chem. 81, 543 (1969)
19. A.M.Moiseenkov, E.V.Polunin und A.V.Semenovsky
Tetrahedron Lett. 20, 4759 (1979)
20. E.Wenkert, P.Bakuzis, R.J.Baumgarten, C.L.Leicht
und H.P.Schenk
J. Am. Chem. Soc. 93, 3208 (1971)
21. W.Kirmse und J.Alberti
Chem. Ber. 106, 236 (1973)
22. S.Torii, H.Tanaka und H.Okumoto
Bull. Chem. Soc. Jap. 52, 267 (1979)
23. A.Eschenmoser und A.Frey
Helv. Chim. Acta 35, 1660 (1952)
24. H.Gerdes, H.Marschall und P.Weyerstahl
Chem. Ber. 108, 3448 (1975)

25. F.Nerdel, D.Frank und H. Marschall
Chem. Ber. 100, 720 (1967)
26. S.Julia und C.Guerey
Bull. Soc. Chim. France 1965, 2994
27. E.Adams
Vertiefungsarbeit Bochum, 1986
28. R.Klintz
Vertiefungsarbeit Bochum, 1986
29. R.Huckin und L.Weiler
J. Am. Chem. Soc. 96, 1082 (1974)
30. G.A.Kraus und K.Frazier
J. Org. Chem. 45, 4262 (1980)
31. D.H.R.Barton, R.H.Hesse, C.Wilshire und M.M.Pechet
J. Chem. Soc., Perkin I 1977, 1075
32. S.K.Chandhary und O.Hernandez
Tetrahedron Lett. 20, 99 (1979)
33. D.Böttger und P.Welzel
Liebigs Ann. Chem. 1985, 837.
34. K.B.Wiberg, B.R.Lowry und B.J. Nist
J. Am.Chem. Soc. 84, 1594 (1962)
35. C. Ainsworth
Org. Synth., Coll. Voll. IV, 536 (1963)
36. R.E.Ireland und J.A.Marshall
J. Org. Chem. 27, 1615 (1962)
37. H.Taguchi, H.Yamamoto und H.Nozaki
J. Am. Chem. Soc. 96, 6510 (1974)
38. H.Taguchi, H.Yamamoto und H.Nozaki
J. Am. Chem. Soc. 96, 3010 (1974)
39. K.E.Harding, R.C.Ligon, C.-Y.Tseng, T.-C.Wu

- J. Org. Chem. **38**, 3478 (1973)
40. J.L.Laboureur und A.Krief
Tetrahedron Lett. **25**, 2713 (1984)
41. M.Clarembau, A.Cravador, W.Dumont, L.Hevesi, A.Krief,
J.Lucchetti und D.van Ende
Tetrahedron **41**, 4793 (1985)
42. A.Krief und J.L.Laboureur
Tetrahedron Lett. **28**, 1545 (1987)
43. L.A.Paquette, J.R.Peterson und R.J.Ross
J. Org. Chem. **50**, 5200 (1985)
44. A.Krief und J.L.Laboureur
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1986**, 702
45. H.C.Brown und K.Ichikawa
Tetrahedron **1**, 221 (1957)
46. E.J.Corey und A.W.Gross
Tetrahedron Lett. **25**, 495 (1984)
47. J.M.Risley und R.L.Van Etten
J. Am. Chem. Soc. **101**, 253 (1978)
48. J.C.Vederas
J. Am. Chem. Soc. **102**, 374 (1980)
49. W.R.Roth
Private Mitteilung
50. K.Nakatani und S.Isoe
Tetrahedron Lett. **25**, 5335 (1984)
51. I.Fleming und J.Goldhill
J. Chem. Soc., Perkin Trans **1**, **1980**, 1493
52. D.H.R.Barton, J.M.Beaton, L.E.Geller und M.M.Pechet
J. Am. Chem. Soc. **83**, 4076 (1961)
53. G.H.Posner

- Org. React. **22**, 253 (1975)
54. E.J.Corey und D.Seebach
J. Org. Chem. **31**, 4097 (1966)
weitere Synthesen mit Phenylthiomethylolithium:
R.L. Sowerby und R.M.Coates
J. Am. Chem. Soc. **94**, 4758 (1972)
Ae.de Groot, M.R.Broekhuysen, L.L.Doddema, M.C.Vollering
und J.M.M.Westerbeek
Tetrahedron Lett. **23**, 4831 (1982)
55. J.F.Normant und A.Alexakis
Synthesis **1981**, 843
56. J.D.Chanley und H.Sobotka
J. Am. Chem. Soc. **71**, 4140 (1949)
E.J.Corey, J.A.Katzenellenbogen und G.H.Posner
J. Am. Chem. Soc. **89**, 4245 (1967)
57. U.Heinz
Diplomarbeit, Bochum, 1984
58. C.R.Johnson und D.S.Dhanao
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1982**, 358
59. B.H.Lipshutz, D.A.Parker, J.A.Kotzlowski und S.L.Nguyen
Tetrahedron Lett. **25**, 5959 (1984)
60. A.M.Moiseenkov, V.V.Veselovsky, Z.G.Makarova, V.M.Zhulin
und W.A.Smit
Tetrahedron Lett. **25**, 5929 (1984)
61. P.J.R.Nederlof, M.J.Moolenaar, E.R.de Waard, H.O.Huisman
Tetrahedron **34**, 447 (1978)
62. P.Bickart, F.W.Carson, J.Jacobus, E.G.Miller und K.Mislow
J. Am. Chem. Soc. **90**, 4869 (1968)
R.Tang und K.Mislow

- J. Am. Chem. Soc. **92**, 2100 (1970)
63. A.Yasuda, M.Takahashi und H.Takaya
Tetrahedron Lett. **22**, 2413 (1981)
64. J.R.Shaklin, C.R.Johnson, J.Ollinger und R.M.Coates
J. Am. Chem. Soc. **95**, 3429 (1973)
65. R.Pummerer und W.Reindel
Chem. Ber. **66**, 335 (1933)
66. A.Fischer
Vertiefungsarbeit, Bochum, 1985
67. M.Alderdice, C.Spino, L.Weiler
Tetrahedron Lett. **25**, 1643 (1984)
68. S.T.Huckin und L.Weiler
J. Am. Chem. Soc. **96**, 1082 (1974)
69. F.-W.Sum und L.Weiler
Can. J. Chem. **57**, 1431 (1979)
70. E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibel und W.Simon
Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen,
2. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
1981
71. D.Kritchevsky und M.R.Kirk
Arch. Biochem. Biophys. **35**, 346 (1952)
72. D.Seebach und D.Enders
Chem. Ber. **108**, 1293 (1975)
73. M.Karpf
Helv. Chim. Acta **67**, 73 (1984)
74. L.N.Mander und S.P.Paul
Tetrahedron Lett. **24**, 5425 (1983)
75. C.D.Robin, K.G.Untch
J. Org. Chem. **44**, 248 (1979)

76. T.Matsumato, H.Shirashima, A.Ichihara, H. Shin, S.Kagawa,
F.Sagan, S.Nishida, S.Matsumato, K.Saito und H.Hashimoto
Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 1140 (1972)
77. H.Gerdes, S.Javeri und H.Marschall
Chem. Ber. 113, 1907 (1980)
78. S.Wolff, W.C.Agosta
J. Am. Chem. Soc. 105, 1292 (1983)
79. G.A.Lutz, A.E.Bearse, J.E.Leonard und F.C.Croxtan
J. Am. Chem. Soc. 70, 4139 (1948)
80. S.W.Baldwin und N.G.Landmesser
Synth. Commun. 8, 413 (1978)
81. M.St-Jacques, C.Vaziri, D.A.Frenette, A.Goursot und
S.Flizar
J. Am. Chem. Soc. 98, 5759 (1976)
82. H.C.Brown, E.J.Mead und B.C.Subla Rao
J. Am. Chem. Soc. 77, 6209 (1955)
83. R.Baltzly und O.Kauder
J. Org. Chem. 16, 173 (1951)
84. R.Koester, W.Fenzl und F.J.Levelt
Liebigs Ann. Chem. 1981, 734
85. D.Seyferth und S.B.Andrews
J. Organometal. Chem. 30, 151 (1971)
86. G.B.Kaufmann und L.A.Teter
Inorg. Synthesis 7, 1626 (1970)
87. E.J.Corey und D.Seebach
J. Org. Chem. 31, 4097 (1966)
88. G.H.Posner, C.E.Whitten und J.J.Sterling
J. Am. Chem. Soc. 95, 7788 (1973)
89. D.E.Bergbreiter und J.M.Killough

- J. Org. Chem. **41**, 2750 (1976)
90. I.B.Douglass und R.V.Norton
J. Org. Chem. **33**, 2104 (1968)
91. T.Fujisawa, T.Sato, T.Kawara und K.Ohashi
Tetrahedron Lett. **22**, 4823 (1981)
92. A.F.Cookerill, G.L.O.Davis, R.C.Harden und D.M.Rackham
Chem. Rev. **73**, 553 (1973)
93. Y.Guindon, R.N.Young, R.Frennette
Synth. Commun. **1981**, 391
94. J.G.Calzada und J.Hooz
Org. Synth. **54**, 63 (1974)
95. C.F.Lane
Synthesis **1975**, 614
96. W.Biernacki
Pol. J. Chem. **54**, 777 (1980)
97. M. Julia und J.N.Verpeaux
Tetrahedron Lett. **39**, 3289 (1983)
98. H.J.Bestmann, K.H.Koschätzky, W.Schaetzke, J. Suess und
O.Vostrowsky
Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1705
99. H.Kessler, C.Griesinger, J.Zarbock und H.R.Loosli
J. Magn. Res. **57**, 331 (1984)

Lebenslauf

25. Oktober 1959	geboren in Bremen Eltern: Gerhard und Gerta Heinz, geb. Schmitter
April 1966 bis Juni 1969	Besuch der Grundschule in Wuppertal
August 1969 bis Juni 1978	Besuch des Carl-Duisberg- Gymnasiums in Wuppertal Abschluß: Abitur
Juli 1978 bis September 1979	Ableistung des Grundwehr- dienstes
seit Oktober 1979	Chemiestudium an der Ruhr-Uni- versität Bochum mit Diplomprü- fungen im Februar 1983 und November 1983
November 1983 bis November 1984	Anfertigung der Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P. Welzel über "Versuche zur Synthese einer isoprenoiden C ₅ -Einheit"
Februar 1985 bis März 1987	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

